Aus dem Samariterhaus (Leiter Professor Dr. Werner) und der wissenschaftlichen Abteilung (stellv. Leiter Dr. Teutschländer) des Instituts für experimentelle Krebsforschung zu Heidelberg

Experimentelle und histologische Untersuchungen zur Frage der chemischen Imitation der Strahlenwirkung durch Enzytol

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde
der hohen medizinischen Fakultät der Großherzoglich Badischen
Ruprecht-Karls-Universität zu
Heidelberg

vorgelegt von

Johann Dorn
approb. Arzt
z. Z. Ordinierender Arzt d. Äuß. Station des Fest.-Laz. I zu Mainz
und leitender Arzt eines Vereinslazaretts

Heidelberg
Buch- und Kunstdruckerei Rößler & Herbert (Inh. Paul Braus)
1917

Gedruckt mit Genehmigung der medizinischen Fakultät
der Universität Heidelberg.

Referent:
Prof. Dr. Wilms.

Dekan:
Geh. Hofrat Prof. Dr. Kossel.

Meinen lieben Eltern

gewidmet

Die Versuche der chemischen Imitation der Strahlenwirkung wurden angeregt durch die von Schwarz im Jahre 1905 aufgestellte Theorie, nach der die Wirkung der Radiumstrahlen auf einer Zersetzung des für den Stoffwechsel der Zellen nötigen Lezithins oder indirekt auf einer Intoxikation durch dessen Zersetzungsprodukte beruhen sollte. Er kam zu dieser Anschauung durch die Beobachtung, daß bei der Bestrahlung bebrühter Hühnereier zuerst das Lezithin Zersetzungserscheinungen aufweist, und wurde in seiner Auffassung bestärkt, als es ihm gelang, auch in vitro Veränderungen des Lezithins durch Bestrahlung zu erzielen.

Werner konnte diese Tatsachen bestätigen, fand aber später an der Hand quantitativer Versuche, daß zu einer Zersetzung des Lezithins in vitro stärkere Strahlendosen nötig sind, als zu einer vollständigen Zerstörung der resistentesten Zellen ausreichen und schloß daraus, daß das Lezithin zum mindesten nicht der einzige Angriffspunkt der Strahlen sein könne. Er wies ferner fast gleichzeitig mit Exner nach, daß das Lezithin auch durch Röntgenstrahlen zersetzt wird. Um die Rolle der Zersetzungsprodukte des Lezithins bei der Strahlenwirkung zu studieren, injizierte Werner anfangs mit Radium bestrahltes, später auch röntgenbestrahltes Lezithin bei Versuchstieren in und unter die

Haut. Nach den Injektionen unter die Haut stellten sich keine Veränderungen ein, nach Injektionen in die Haut dagegen entstanden je nach der injizierten Dosis nach kürzerer oder längerer Latenzzeit genau dieselben Hautveränderungen, sowohl makroskopisch wie auch mikroskopisch, wie nach Radiumbestrahlung. Diese Versuchsergebnisse, daß es gelingt, durch intrakutane Injektionen von mit Radium bestrahltem Lezithin die Wirkung der direkten Radiumbestrahlung der Haut zu erhalten, veranlaßten Werner von einer „Chemischen Imitation der Strahlenwirkung" zu reden. Weitere Versuche ergaben dann, daß auch eine Mischung der Zersetzungsprodukte des Lezithins dieselbe Wirkung entfalten. Als wichtigstes und wirksamstes dieser Lezithin-Zersetzungsprodukte erwies sich das Cholin. In weiteren Versuchen wurde dann die Wirkung des Cholins für sich allein auf den Körper der Versuchstiere erforscht.

Die ersten experimentellen Untersuchungen über die Veränderungen der Hoden durch Cholin-Injektionen wurden im Jahre 1905 von Exner und Zdarek angestellt. 6—8 Tage nach intratestikulärer Injektion von 0,3 ccm 1,5%-Cholinlösung konnten sie eine Atrophie des Rattenhodens nachweisen. In dem exstirpierten Hoden fand sich an der Injektionsstelle selbst eine Nekrose der Hodenepithelien und des Hodenstützgewebes, weiter entfernt von der Injektionsstelle, nach der Peripherie des Hodens zu, fand sich das Stützgewebe unbeschädigt, das Hodenepithel in den Kanälchen jedoch nekrotisch. Noch weiter von der Injektionsstelle ent-

fernt, war auch das Kanälchenepithel nicht mehr nekrotisch, sondern es fanden sich an ihm nur noch mehr oder weniger schwere Veränderungen degenerativer Natur. Die Spermatogenese war im ganzen Hoden unterbrochen, entzündliche Infiltrate waren meist nicht vorhanden. Weitere Versuche von Hoffmann ergaben dieselben Resultate, nämlich eine spezifische Wirkung des Cholins auf die Hodenepithelien. Werner baute in den Jahren 1906 und 1907 diese Versuche weiter aus. Er versuchte festzustellen, ob das Cholin auch eine spezifische Wirkung auf das Hodenepithel ausübt, wenn es nicht direkt in den Hoden injiziert wird, sondern erst auf dem Umwege durch die Blut- oder Lymphbahnen zu den Hoden gelangen kann. Er injizierte bei männlichen Kaninchen subkutan drei- bis viermal wöchentlich je 20 ccm einer 5% wässrigen Cholinlösung. Er fand auch nach subkutanen Injektionen eine deutliche Verminderung der Spermatozoen und teilweise Degeneration der Hodenepithelien. Bei einem Tier, das nach 8-wöchentlicher Behandlung getötet wurde, waren die Spermatozoen aus den Hodenkanälchen fast völlig verschwunden, an den Hodenepithelien selbst fanden sich „schwere Degenerations-Erscheinungen unter Erhaltung der Stützsubstanz".

Wegen der leichten Zersetzbarkeit des Cholins und der dann auftretenden Neurinvergiftung gelang es Werner nur schwer, männliche Kaninchen durch subkutane Cholin-Injektionen völlig steril zu machen. Er prüfte durch Tierexperimente dann verschiedene Cholinver-

bindungen, um festzustellen, ob sich unter den Verbindungen des Cholins nicht eine fände, die, ohne so leicht zersetzbar und toxisch zu sein, wie das Cholin selbst, dieselbe oder vielleicht noch eine intensivere spezifische Wirkung auf die Keimzellen hätte. Als die geeignetste Verbindung von diesen Gesichtspunkten aus erwies sich ihm das borsaure Cholin, das Enzytol.

Um einen Maßstab dafür zu haben, ob die Enzytol-Injektionen tatsächlich dieselben spezifischen Veränderungen des Hodenepithels hervorrufen, wie die Röntgenbestrahlung, also eine chemische Imitation der Strahlenwirkung darstellen, untersuchte er unter anderem die Veränderungen der Rattenhoden nach subkutanen Enzytolinjektionen. Er injizierte 2- bis 4mal wöchentlich je 2 ccm 2%-Enzytollösung subkutan. Nach 3- bis 6wöchentlicher Behandlung exstirpierte er die Hoden. Schneider, der die Hoden dann mikroskopisch untersuchte, faßt die dabei gefundenen Veränderungen folgendermaßen zusammen:

„Die Spermiogenese ist durch degenerative Schädigung der Samenbildungselemente unterbrochen. Betroffen sind vor allem die innersten Lagen der Bildungsschicht. Spermien fehlen völlig, Spermatiden zeigen starke Degeneration bis zu völligem Schwund. Bemerkenswert ist das Auftreten von Riesenzellen. Schrittweise nimmt die Veränderung gegen die Membrana propria zu ab, die Spermatogonien zeigen sogar mancherorts Zeichen gesteigerter Proliferation. Andernorts sind auch sie noch in die Schädigung einbezogen und an ihrer

Stelle erscheinen die Sertolischen Stützzellen vermehrt, doch ist die Vermehrung nicht imstande, die Atrophie der Kanälchen durch Degeneration des gesamten Samenbildungsapparates zu verdecken. Eine Zunahme der Zwischenzellen hat (noch) nicht stattgefunden."

Halberstädter und Rütten prüften dann in neuerer Zeit die Versuche Werners über die Wirkung des Enzytols auf die Hoden nach. Sie experimentierten mit Mäusen und Kaninchen. Sie konnten die Ergebnisse der Wernerschen Versuche nicht bestätigen, ihre Versuchsreihen sind jedoch sehr klein. Bei 2 Mäusen, denen in Zwischenräumen von 5 Tagen bei der einen und 40 Tagen bei der andern, zweimal je 1 ccm 2%-Enzytollösung subkutan injiziert worden war, waren keine Hodenveränderungen festzustellen. Beide Mäuse waren 24 Stunden nach der zweiten Injektion zugrunde gegangen. Bei ihren Kaninchenversuchen injizierten sie bei dem einen Tier in mehrtägigen Abständen innerhalb 8 Wochen 4,69 g Enzytol in 25 Injektionen, 16 Injektionen intravenös, 9 Injektionen subkutan, durchschnittlich also 0,18 g Reinsubstanz bei jeder Injektion. Am Tage nach der letzten Einspritzung wurde das Tier getötet. An den Hoden „keine bemerkenswerte Veränderungen". Bei einem zweiten Kaninchen injizierten sie ebenso in mehrtägigen Intervallen 2,42 g Enzytol in Form von 2%-Lösung innerhalb 6 Wochen; 16 intravenöse und 3 subkutane Injektionen. Auch dieses Tier wurde am Tage nach der letzten Einspritzung getötet; an den Hoden keine Veränderung. Ein drittes, viertes und fünftes Tier

wurde mit intratestikulären Injektionen behandelt. Bei dem ersten Kaninchen fanden sie „eine hochgradige diffuse Nekrose“ des Hodens, bei den beiden anderen mit schwächeren Lösungen injizierten Kaninchen weniger hochgradige Veränderungen. Abgesehen von der Nekrose an der Injektionsstelle selbst sind „die Hodenkanälchen in den Konturen vielfach noch zu erkennen; die Hodenepithelien in denselben scheinen nicht spärlicher geworden, aber nur diffus mattrosa gefärbt, ohne deutliche Kernfärbung. Stellenweise sind, den Hodenkanälchen entsprechend, schollige, amorphe Massen zu sehen“. Mit intratestikulären Injektionen von Sublimat konnten sie ganz ähnliche Hodenveränderungen erzeugen. Wie Werner schon betont hat, und Halberstädter und Rütten selbst betonen, sind die intratestikulären Injektionen zum Beweise der Imitation der Strahlenwirkung wenig geeignet, da eben das überaus empfindliche Hodenepithel auf jede Injektion mit endzündlicher Nekrose reagiert.

Eigene Versuche.

Die neuen experimentellen Untersuchungen wurden an einer größeren Anzahl Tiere durchgeführt. Es wurden bei Kaninchen intravenöse und subkutane Injektionen ausgeführt, bei Ratten subkutane und intraperitoneale Injektionen. Über die Dosis der Injektionen und die klinischen Erscheinungen bei und nach denselben sei folgendes bemerkt:

Die intravenösen Injektionen in die Ohrvenen

der Kaninchen mußten langsam vorgenommen werden. Noch während der Injektion trat Speichelfluß auf, der ungefähr eine halbe Stunde anhielt. Während dieser Zeit waren die Tiere ruhig, blieben an einer Stelle sitzen. Wurde die Enzytollösung rasch injiziert, so traten gleich nach der Injektion Bewußtlosigkeit und krampfartige Zuckungen auf, die Atmung war stark beschleunigt und oberflächlich oder es trat sogar Atemstillstand ein. Wurde dann mit künstlicher Atmung eingesetzt, so gelang es öfter, die Tiere wieder zum Bewußtsein zu bringen. Die Salivation trat dann erst ein, wenn das Bewußtsein wieder zurückgekehrt war. Dieselben Erscheinungen treten auch nach intravenösen Injektionen anderer größerer Flüssigkeitsmengen (Versuche mit Tusche, Collargol) ein und können daher auch durch den infolge der verhältnismäßig großen Flüssigkeitsmengen plötzlich erhöhten Blutdruck oder osmotische Störungen bedingt sein. Dieselben Erscheinungen, Bewußtlosigkeit, Krämpfe und mehr oder weniger starke Atemlähmung, traten jedoch auch auf bei langsamer intravenöser Injektion einer zu großen Dosis. War die tödliche Dosis subkutan oder intraperitoneal injiziert worden (Rattenversuche), so traten keine Krämpfe auf, die Tiere wurden je nach der Größe der tödlichen Dosis kürzere oder auch längere Zeit nach der Injektion bewußtlos und gingen dann an Atemlähmung zugrunde. Nach subkutanen Injektionen bei Kaninchen tritt der Speichelfluß ungefähr $^1/_2$ bis $^3/_4$ Stunden nach der Injektion auf, bei Ratten wurde überhaupt kein Speichelfluß beobachtet.

Bei einem ausgewachsenen Kaninchen kann man bei langsamer Injektion 10 ccm 1%- oder 5 ccm 2%-Enzytollösung ohne jede Folgeerscheinungen intravenös injizieren. Eine größere Menge oder höhere Konzentration als erste intravenöse Injektion wirkt schon toxisch. Diese Injektionen können täglich vorgenommen werden, ohne daß irgendwelche Störungen im Allgemeinbefinden der Versuchstiere auftreten. Steigt man dann langsam in der Konzentration der Lösung, so kann man täglich bis zu 10 ccm 2,5%-Lösung ohne Folgeerscheinungen injizieren. Bei der erstmaligen Injektion einer solchen Dosis geht das Kaninchen sofort zugrunde. Es scheint demnach eine Anpassung an die Enzytolinjektionen einzutreten. Subkutan kann man bei Kaninchen täglich bis zu 10 ccm 10%-Lösung injizieren. Ein Unterschied in der Empfindlichkeit bei männlichen und weiblichen, graviden oder nichtgraviden Kaninchen scheint nicht zu bestehen. Bei jüngeren Tieren kann man eine verhältnismäßig größere Dosis injizieren, als bei älteren Tieren. Ratten scheinen widerstandsfähiger als Kaninchen. Eine subkutane Injektion von 1,5 ccm 10%-Lösung wird anstandslos vertragen. Bei intraperitonealer Injektion wirkt bei Ratten 1 ccm 4%-Enzytollösung bereits nach einer Viertelstunde tödlich, 1 ccm 2%-Lösung wird ohne Störung des Allgemeinbefindens vertragen.

Nach subkutanen Injektionen fanden sich öfter bei den Kaninchen, wohl infolge der mangelhaften, bei der Injektion kaum durchzuführenden Asepsis, an den

Injektionsstellen Abszesse, die zähen, gelblichen Eiter enthielten, der teils steril war, teils Bakterien enthielt. Bereits 12 Stunden nach subkutaner Injektion trat an den Injektionsstellen Haarausfall auf, die Haut war leicht gerötet, am Rande von einem etwas stärker roten Saum eingefaßt. Bald begann die haarentblößte Haut sich pergamentartig zu verhärten und nahm eine bräunliche Farbe an. Diese Veränderungen blieben dann teils bis zum Tode bestehen, teils ging die pergamentartige Verhärtung wieder zurück, es bildete sich ein leicht nässendes Geschwür mit rotem Grund. Bei noch länger lebenden Tieren (Ratten) heilte dieses Geschwür mit einer Narbe aus. Mikroskopisch fand sich 24 Stunden nach der Injektion das Epithel, die Subkutis und die Muskulatur nekrotisch, Schweiß- und Talgdrüsen sowie Haare sind nicht mehr sichtbar. Die Blutgefäße sind strotzend mit zerfallenen Blutkörperchen gefüllt. Dieselben Hautveränderungen, wie nach der Injektion größerer Enzytoldosen in größerer Flüssigkeitsmenge treten auch nach der Injektion von Alkohol in entsprechend großer Flüssigkeitsmenge auf. Sie dürfen daher wohl, wie auch Halberstätter und Rütten anführen, nicht ohne weiteres mit den Röntgenulzera in Parallele gestellt werden.

An Präparaten von Hautstücken, die erst längere Zeit nach der Injektion entnommen sind, findet man an Stelle der Nekrose der Haut ein Ulkus, das noch teilweise von Schorf bedeckt ist. Unter dem Schorf findet sich eine demarkierende Entzündung. Das Bindegewebe zeigt hyaline Umwandlung und ist besonders

am Rande des Geschwürs zellig infiltriert. Das Epithel ist ebenda, wohl regeneratorisch verdickt. Haare und drüsige Gebilde fehlen. Es finden sich sehr viele Kapillargefäße, deren Wand unverändert ist, alle stark blutgefüllt. Außerdem finden sich größere Gefäße, deren Wand so stark verdickt ist, daß sie kaum noch ein Lumen besitzen. Im weiteren Verlaufe regeneriert sich dann das Epithel wieder, die Gefäße verschwinden, das Geschwür heilt mit einer Narbe aus. Da dieselben Hautveränderungen, sowohl makroskopisch als auch mikroskopisch auch nach subkutanen Alkoholinjektionen auftreten, so dürften auch sie nicht, trotz der histologischen Ähnlichkeit mit den Röntgenulzera ohne weiteres mit diesen in Parallele gesetzt werden. Werner und Szécsi beschrieben nach subkutanen Enzytolinjektionen entsprechend der Röntgenstrahlenwirkung auf die Haut eine je nach der Konzentration der Lösung nach kürzerer oder längerer Latenzzeit auftretende Dermatitis, bestehend in Haarausfall, Rötung, Blasenbildung und Epidermisnekrose. Die oben beschriebenen Hautveränderungen dürften wohl einfache toxische, ischämische Nekrosen sein, in deren Gefolge dann ein Ulkus entsteht.

Nach diesen Betrachtungen der Allgemeinwirkungen der intravenösen und subkutanen Enzytolinjektionen wollen wir nun zur Betrachtung der Wirkung derartiger Injektionen auf die Hoden der Versuchstiere zurückkommen.

(Die zu untersuchenden Organe der Versuchstiere wurden in Formol gehärtet, in Paraffin eingebettet und

die Schnitte mit Haemalaun-Eosin gefärbt. Von den Kaninchenhoden und Ovarien wurden außerdem Gefrierschnitte mit Scharlachrot-Fettfärbung angefertigt, bei den Ratten nur von den Hoden.)

Die ersten Versuche wurden mit intravenösen Injektionen gemacht. Kaninchen Nr. 1 erhielt innerhalb 19 Wochen mit 3 Pausen von je 28, 11 und 6 Tagen 9,5 g Enzytol in Form von 1%- bis zu 2%-Lösungen steigend; Kaninchen Nr. 2 in derselben Zeit ohne Unterbrechung der Behandlung 10,1 g Enzytol in Form von 1%-Lösungen; Kaninchen Nr. 4 innerhalb $3^1/_2$ Wochen 2,0 g Enzytol in Form von 1%- bis 2%-Lösungen. Alle drei Tiere waren ausgewachsen nnd kräftig. Nach dem Tode ließen sich an den Hoden trotz der teilweise sehr langen Behandlungsdauer und der für Kaninchen sehr hohen Gesamtenzytolmenge, die injiziert worden war, keine Unterbrechung der Spermatogenese feststellen. Es fanden sich an den Hoden nur Veränderungen leichteren Grades, bestehend in teilweise schlechter Färbbarkeit der Spermatozoen. Die Spermatozoenköpfe enthielten kein Chromatin mehr, es fand sich an ihrer Stelle nur noch eine glasige, pfeilspitzenartig aussehende Hülle. Dieser Spermatozoenhülle waren öfter kleinste staubförmige Fettröpfchen an- oder auch eingelagert. In einzelnen Kanälchen fanden sich zahlreiche nekrotische Spermatiden. An den Spermatozyten waren die Degenerationserscheinungen weniger häufig. Sie bestanden in Kernzerfall oder Aufquellung und beginnender Kernnekrose, oder auch in Kernpyknose und Va-

kuolenbildung im Protoplasma. An den Spermatogonien fanden sich kaum Schädigungen. Beobachtete man die Zahl der vorhandenen Spermatiden, Spermatozyten und Spermatogonien, so fand sich die Zahl der Spermatiden und Spermatozyten meist gegen normale Präparate vermehrt, die Zahl der Spermatogonien dagegen vermindert.

Nach intravenöser Injektion selbst größter Enzytolmengen in kleinen, niedrigprozentigen Dosen bei ausgewachsenen Kaninchen haben wir demnach eine vermehrte Proliferation der Hodenepithelien, Nekrotisierung und Verfettung der ausdifferenzierten Zellen (Spermatozoen und Spermatiden) und vereinzelt auch Degenerationserscheinungen an den Spermatozyten.

Bei einem jüngeren, nicht ausgewachsenen Tier (Kaninchen Nr. 7) finden wir nach intravenöser Injektion von 0,48 g Enzytol in Form von höherprozentigen Lösungen (3%) bereits bei dem 9 Tage nach Beginn der Behandlung erfolgten Tode die Spermatogenese völlig unterbrochen. Spermatozoen sowohl als auch Spermatiden fehlten völlig. Das Hodenepithel bestand vorwiegend aus Spermatozyten, die mehr oder weniger starke Degenerationserscheinungen zeigten. Die an Zahl verminderten noch vorhandenen Spermatogonien waren meist ohne Schädigung. Eine Vermehrung der Sertolischen Zellen war nicht eingetreten, die Größe der einzelnen Kanälchen unverändert. Die Nebenhodenkanälchen waren meist leer, in einigen nekrotische Zelltrümmer.

Wir sehen also auch hier durch die Enzytolinjek-

tionen einen Anreiz der Hodenepithelien (Spermatogonien) zu vermehrter Proliferation und auch direkte Schädigung der bereits höherdifferenzierten Epithelzellen (Spermatozyten). Da im Nebenhoden nach so kurzer Behandlungszeit keine Spermatozoen mehr zu finden sind, so muß man, besonders bei dem Vergleich mit den Resultaten der vorherigen Versuche, annehmen, daß dieses Tier überhaupt noch nicht geschlechtsreif war, also noch keine Spermatozoen produziert hatte.

Eine völlige Unterbrechung der Spermatogenese bei Kaninchen gelingt bedeutend rascher, leichter und mit kleineren Gesamtenzytolmengen als durch intravenöse Injektionen durch subkutane Injektionen, bei denen man bedeutend höherprozentige Lösungen injizieren kann.

Es wurden 7 männliche Kaninchen mit subkutanen Injektionen behandelt. Im ganzen wurden 2,7 g bis 6,0 g Enzytol in Form von 5% oder 6% Lösungen injiziert u. z. bei jeder Injektion 10 ccm. Die Injektionen wurden meist täglich vorgenommen. Die Behandlungsdauer schwankte entsprechend der injizierten Gesamtenzytolmenge zwischen 5 und 13 Tagen. Von den 7 Kaninchen starben 2 während der Behandlung an Kaninchenschnupfen und Pneumonie (K. Nr. 9. 2,7 g Enzytol und K. Nr. 10 6,5 g Enzytol). 4 Tiere starben nach Abschluß der Behandlung und zwar K. Nr. 15 (6,0 g Enzytol) nach 21 Tagen, K. Nr. 18 (4,8 g Enzytol) nach 37 Tagen, K. Nr. 19 (4,8 g Enzytol) nach 2 Tagen und K. Nr. 20 (5,4 g Enzytol) nach 4 Tagen. Bei Kanin-

chen Nr. 16 (3,6 g Enzytol) wurde 6 Tage nach Abschluß der Behandlung der eine Hoden exstirpiert, 17 Tage nach Abschluß der Behandlung wurde es getötet. Auch bei Kaninchen Nr. 15 wurde 10 Tage nach Beendigung der Injektionen der eine Hoden exstirpiert.

Ein Zusammenhang zwischen der Größe der injizierten Enzytolmenge, dem Körpergewicht der Versuchstiere und dem früher oder später nach Abschluß der Behandlung eingetretenen Tod ließ sich nicht feststellen. Es bleibt also nur der Schluß übrig, daß die einzelnen Tiere verschieden empfindlich gegen die Enzytolinjektionen sind. Diese verschiedene Empfindlichkeit der einzelnen Tiere geht sogar noch weiter. Wir finden bei demselben Tier die beiden Hoden verschieden stark degeneriert und auch in demselben Hoden die einzelnen Kanälchen wieder verschieden stark degeneriert.

Die Versuche ergaben weiter, daß die Hodenveränderungen um so ausgeprägter waren, je längere Zeit zwischen dem Abschluß der Behandlung und dem Tod der Tiere verflossen waren. Bei Kaninchen Nr. 10, das die größte Enzytolmenge (6,5 g) erhalten hatte und das nach einer Behandlungsdauer von 13 Tagen starb, waren in einzelnen Kanälchen noch Spermatozoen vorhanden; ebenso war die Spermatogenese bei Kaninchen Nr. 19, das 2 Tage nach Abschluß der 11tägigen Behandlung starb, nicht unterbrochen. Bei Kaninchen Nr. 9, das nach einer 5tägigen Behandlung starb, war die Spermatogenese völlig unterbrochen, die Hoden zeigten sehr schwere Veränderungen. Dieses Kaninchen war jedoch

ebenso wie Kaninchen Nr. 7 ein jüngeres, noch nicht ausgewachsenes Tier. Es dürfte daher die Annahme naheliegen, daß die Hoden jüngerer, noch nicht geschlechtsreifer Tiere empfindlicher gegen die Enzytolinjektionen sind als die älterer Tiere.

In den Hoden der Tiere, die erst einige Zeit nach Abschluß der Behandlung starben, war die Spermatogenese in allen Kanälchen unterbrochen, nirgends waren mehr Spermatozoen zu finden. Es ist demnach einige Zeit erforderlich, bis die durch die Enzytolinjektionen bedingten Degenerations-Erscheinungen an den Hoden deutlich erkennbar werden, mit anderen Worten also eine Latenzzeit.

Daß diese Annahme zurecht besteht, beweisen auch die Hoden derjenigen Kaninchen, die kürzere Zeit nach Abschluß der Behandlung exstirpiert wurden. In dem 10 Tage nach Abschluß der Behandlung exstirpierten Hoden des Kaninchen Nr. 15 war die Spermatogenese nicht wesentlich gestört, in dem anderen Hoden, der 11 Tage länger im Körper verblieben war, war die Spermatogenese bedeutend stärker gestört. Noch deutlicher war dies bei Kaninchen Nr. 16. In dem nach 6 Tagen exstirpierten Hoden fand sich die Spermatogenese noch in vollem Gange, in dem 11 Tage älteren Hoden war sie völlig unterbrochen.

Was nun die Art der Degenerations-Erscheinungen betrifft, so sei folgendes aus den Versuchsprotokollen zusammenfassend hier angeführt. Je nach der Dauer der Latenzzeit, der injizierten Enzytolmenge und der

Empfindlichkeit der verschiedenen Versuchstiere sind die Degenerations-Erscheinungen mehr oder weniger schwer. Die Spermatozoen zeigen als degenerative Schädigung Verlust des Chromatingehaltes, sie sind kaum noch färbbar, ihr Kopf besteht nur noch aus einer glasig aussehenden Hülle. Weiter zeigen sie dann auch fettige Degeneration. Feinste, staubförmige Fetttröpfchen sind der noch übriggebliebenen Spermatozoenhülle an- oder auch eingelagert. In den stärker geschädigten Hoden fehlen dann die Spermatozoen vollständig.

Ob es sich bei diesen geschädigten Spermatozoen um eine direkte Schädigung der fertig entwickelten, ursprünglich intakten Spermatozoen durch die Enzytolinjektionen handelt, oder ob diese geschädigten Spermatozoen aus bereits durch die Injektionen veränderten Spermatiden entstanden sind und dann, schon den Keim der Degeneration in sich tragend und der direkten Enzytolwirkung leichter erliegend, oben beschriebene Veränderungen zeigen, läßt sich natürlicherweise nur sehr schwer entscheiden. Am wahrscheinlichsten ist mir die letztere Annahme, daß minder widerstandsfähige Spermatozoen aus den schon geschädigten Spermatiden gebildet werden, zumal in einzelnen Nebenhoden noch gut färbbare Spermatozoen zu finden sind, während in den Hodenkanälchen selbst die Spermatozoen zum größten Teil bereits Degenerations-Erscheinungen zeigen. Eine weitere Stütze der letzteren Annahme ist außerdem die Latenzzeit, die vergeht, bis die Veränderungen erkennbar sind. Die vor Beginn der

Injektionen in den Hodenkanälchen vorhandenen, gesunden Spermatozoen, gelangen nach und nach in die Nebenhodenkanälchen, und ebenso werden aus den vor der Behandlung noch vorhandenen Spermatiden noch gesunde Spermatozoen gebildet. Erst die aus den selbst geschädigten Spermatiden entstehenden Spermatozoen sind dann teils schon von vornherein degeneriert, teils werden sie wohl auch direkt durch die Enzytolinjektionen geschädigt.

An den Spermatiden finden sich als degenerative Schädigungen schlechte Färbbarkeit bis zu völliger Nekrose. Die Zahl der Spermatiden schwankt, je nach der Schwere der Schädigung des Hodens. In den Hoden der Tiere, bei denen die Spermatogenese noch nicht gestört ist, ist ihre Zahl entweder unverändert oder auch deutlich vermehrt. Ist das letztere der Fall, so findet sich unter ihnen bereits der größte Teil nekrotisch. In den Hoden, in denen die Spermatozoen bereits fehlen, sind sie alle nekrotisch oder zerfallen, in der Kanälchenmitte sind ebenso wie in den Nebenhodenkanälchen nur noch nekrotische Zelltrümmer. Ist die Hodenschädigung noch stärker, so fehlen sowohl Spermatozoen als auch Spermatiden völlig, in den Nebenhodenkanälchen jedoch können sich noch die nekrotischen Spermatidentrümmer finden.

An den Spermatozyten sieht man Degenerations-Erscheinungen sowohl an den Kernen als auch am Protoplasma. Die Kernschädigungen bestehen in Aufquellung, Kernzerfall oder auch pyknotischer Verklum-

pung des Chromatingerüstes. Sämtliche Kerndegenerations-Erscheinungen finden sich in demselben Hoden, ja auch in demselben Kanälchen; nicht, daß die Spermatozyten des einen Tieres mehr zu Zerfall, die eines anderen mehr zu pyknotischer Verdichtung neigen würden. Die Protoplasmaschädigungen geben sich bei leichterer Degeneration als Verlust der Teilungsfähigkeit, bei schwererer als mehr oder weniger starke Vakuolenbildung oder auch als Protoplasmaverdichtung mit stärkerer Eosinophilie zu erkennen. Der Verlust der Teilungsfähigkeit zeigt sich in dem Auftreten von kugelförmigen Riesenzellen, von der doppelten bis vierfachen Größe der Spermatozyten. Diese Riesenzellen liegen teils noch in der Schicht der Spermatozyten, teils auch schon im Kanälchenlumen. Sie enthalten teils randständig, teils in der Zelle zerstreut, eine mehr oder weniger große Zahl spermatidenähnlicher Kerne. Als weitere Protoplasmaschädigung ist das Auftreten von Fettröpfchen in den Riesenzellen aufzufassen.

Auch die Zahl der Spermatozyten schwankt mit der leichteren oder schwereren Schädigung des Hodens. In den leichter geschädigten Hoden ist ihre Zahl meist gegen normale Präparate vermehrt, in den schwerer geschädigten vermindert. Ist die Zahl der Spermatozyten vermehrt, so findet man in den Kanälchen auch Riesenzellen, an den Spermatozyten selbst meist nur Aufquellung oder Kernzerfall. In den schwerer geschädigten Hoden, in denen ihre Zahl vermindert ist, findet man bedeutend mehr pyknotische Kernverdichtung und starke

Vakuolenbildung im Protoplasma, keine Riesenzellen mehr. Selbstverständlich fehlen dann auch die Spermatiden und Spermatozoen vollständig. Im Nebenhoden finden sich dann Spermatozyten, Riesenzellen und nekrotisches Zellmaterial.

Es scheinen demnach die vor Beginn der Behandlung vorhandenen Spermatozyten einen Reiz zu vermehrter Proliferation durch das Enzytol zu empfangen, kenntlich an der Vermehrung der Spermatiden. Ebenso werden die normalen Spermatogonien zu vermehrter Proliferation gereizt, die Zahl der Spermatozyten vermehrt sich. Diese so entstandenen Spermatozyten tragen jedoch schon den Keim der Degeneration in sich, ihr Protoplasma ist geschädigt, hat teilweise seine Teilungsfähigkeit verloren, oder verliert sie dann unter der weiteren Enzytolwirkung, ihr Kern neigt zur Aufquellung oder zum Kernzerfall. Geht die Enzytolwirkung noch weiter, so sind die zuletzt aus den selbst geschädigten Spermatogonien entstandenen Spermatozyten bereits so sehr geschädigt, daß ihr Chromatinnetz verklumpt, ihr Protoplasma stärkste Vakuolenbildung zeigt. Die Entwicklungsreihe der Hodenepithelien hört dann mit den Spermatozyten auf, es finden sich keine Spermatiden und auch keine Riesenzellen mehr.

An den Spermatogonien sind nur selten Schädigungen zu erkennen. Vereinzelt sieht man an ihnen Kernzerfall oder Vakuolenbildung im Protoplasma. In den Präparaten mit Fettfärbung findet man öfter in und zwischen den der Basalmembran aufsitzenden Zell-

reihen vermehrte feinste Fettröpfchen. Die Zahl der Spermatogonien ist in den Hoden, in denen die Spermatogenese völlig gestört ist, vermindert, in den am schwersten geschädigten Hoden fehlen sie in zahlreichen Kanälchen fast völlig. Ihre Kerne sind dann stark pyknotisch verdichtet, ihr Protoplasma ist stark vakuolisiert; ihre Zellen haben die Größe der Spermatozyten. Ich möchte annehmen, daß es sich bei diesen Zellen überhaupt nicht mehr um Spermatogonien handelt, sondern um stark pyknotische und vakuolisierte Spermatozyten, die aus bereits geschädigten Spermatogonien wie oben beschrieben, sich entwickelt haben.

An den Sertolischen Stützzellen sind in keinem Hoden Schädigungen zu erkennen. In den stärker geschädigten Hoden, in denen die Hodenepithelien an Zahl stark vermindert sind, beginnen die Sertolischen Zellen sich zu vermehren. Sie sitzen in einer längeren oder kürzeren Zellreihe der Basalmembran auf. Ihre Reihe ist jedoch noch nicht zusammenhängend, sondern noch öfter von degenerierten Spermatozyten bezw. Spermatogonien unterbrochen. Ist die Zahl der spezifischen Hodenepithelien noch weiter verringert, so finden sich die Sertolischen Zellen in zwei bis drei ununterbrochenen Zellagen der Basalmembran aufsitzend. Nach der Mitte der Kanälchen zu finden sich dann noch vereinzelte degenerierte Hodenepithelien. Trotz dem Eintreten der Sertolischen Zellen für die fehlenden Hodenepithelzellen ist die Größe der einzelnen Kanälchen und damit auch die des ganzen Hodens verringert, der Hoden erscheint atrophisch.

In den Hoden, in denen Sertoli-Zellwucherung zu sehen ist, sind auch die Hodenzwischenzellen vermehrt. In ihnen sieht man jedoch in einzelnen Hoden im Scharlachrot-Präparat vermehrte feinste Fettröpfchen. Kernveränderungen sind an ihnen nicht zu sehen.

Die meisten Hoden der mit Enzytol behandelten Kaninchen sind im Zustande der Hyperämie, die Gefäße zeigen starke Blutfüllung. An den Gefäßen selbst sind keine Veränderungen zu erkennen.

Bei männlichen Ratten wurden Enzytolmengen von 0,1—0,65 g subkutan in Form von 5% bis 10% Lösungen injiziert. Die Latenzzeit, von Abschluß der Behandlung bis zum Tode der Tiere betrug 12—26 Tage. In keinem Hoden war die Spermatogenese gestört. Nur in einzelnen Hoden waren eine größere Zahl der Spermatozoen nicht mehr chromatinhaltig, die Spermatiden waren teilweise nekrotisch, die Spermatozyten erschienen gequollen. Da mit entsprechend geringerer Dosis und kürzerer Latenzzeit bei Kaninchen bereits schwerste Hodendegenerationen festzustellen waren, so ist es wahrscheinlich, daß die Rattenhoden gegen Enzytol widerstandsfähiger sind, als die Kaninchenhoden.

Zusammenfassend sehen wir also nach subkutanen Enzytolinjektionen an den Hoden völlige Unterbrechung der Spermatogenese und schwerste Degenerations-Erscheinungen an den Hodenepithelien mit Wucherung der Sertolischen Stützzellen an Stelle der vernichteten Epithelzellen, aber trotzdem Atrophie des Organes. Dieser Schädigung der spezifischen Hodenepithelien geht

eine Reizung zu vermehrter Proliferation voraus, sodaß die Schädigungen selbst erst nach einer kürzeren oder längeren Latenzzeit sichtbar werden.

Um die Wirkungen des Enzytols auf die Hoden mit den Wirkungen der Röntgenstrahlen vergleichen zu können, möchte ich in kurzen Zügen auch die bisher beschriebenen Hodenveränderungen durch Röntgenstrahlen hier nochmals anführen.

Albers-Schönberg wies als erster im Jahre 1903 auf die Tatsache hin, daß männliche Kaninchen oder Meerschweinchen, die längere Zeit einer intensiven Röntgenbestrahlung ausgesetzt wurden, ihre Fortpflanzungsfähigkeit verloren. Die Cohabitationsfähigkeit der Tiere blieb jedoch erhalten, eine Beeinträchtigung des Allgemeinbefindens war nicht festzustellen. Frieben konnte dann an den atrophischen Hoden derartiger Tiere nachweisen, daß keine Spermatozoen mehr vorhanden waren und daß das Epithel der Hodenkanälchen degeneriert und atrophisch war. In den Hodenkanälchen befand sich nur noch ein schmaler Saum kleiner geschrumpfter Zellen der Grundmembran aufsitzend. Entzündungserscheinungen waren nicht nachzuweisen, das Zwischengewebe war unverändert. Die Hodenatrophie war nur auf die Veränderungen der spezifischen Hodenepithelien zurückzuführen und es mußte demnach eine spezifische Wirkung der Röntgenstrahlen auf das Hodenepithel angenommen werden. Diese Versuche wurden dann von Seldin, Buschke und Schmidt und Bergonié und Tribondeau nachgeprüft und erweitert. Bei länger dauernden, intensiven Bestrahlungen werden auch die Sertolischen Zellen und das interkanalikuläre Bindegewebe in Mitleidenschaft gezogen und degenerieren schließlich. Jüngere, kräftige Versuchstiere zeigten den Röntgenstrahlen gegenüber eine größere Resistenz als ältere Tiere. In etwa 6 Wochen hat der

Degenerationsprozeß sein Ende erreicht und es sind bereits die ersten Anzeigen einer Regeneration zu erkennen. Mit der Frage, in welcher Reihenfolge die verschiedenen Hodenepithelien von den Röntgenstrahlen angegriffen werden, beschäftigten sich vor allem Villenin, Regaud und Blanc, Regaud und Dubreuil und Hoffmann und Herxheimer. Die am wenigsten differenzierten Hodenepithelien, die Spermatogonien, sind am empfindlichsten gegen die Strahlen. In der Reihenfolge der Zellagen von der Basalmembran der Kanälchen nach der Mitte zu, nimmt dann die Strahlenempfindlichkeit immer mehr ab. Die fertigen Spermatozoen erwiesen sich als sehr widerstandsfähig gegen die Röntgenstrahlen. Nach Herxheimer und Hoffmann sind nach der ersten Einwirkung der Röntgenstrahlen die Mitosen in den Samenzellen nicht wesentlich vermindert, die Weiterentwicklung des Spermatogonien zu Spermatozyten und dieser zu Spermatiden geht also noch vor sich, die Zahl der Spermatozyten und Spermatogonien nimmt jedoch rasch ab. Die Zahl der Spermatiden bleibt die gleiche. Sie nehmen an, daß dies zum großen Teil daher kommt, daß die eigentliche Spermiogenese, die Umbildung der Spermatiden zu neuen, reifen Samenfäden nicht mehr stattfindet. Da aber andererseits aus den Spermatozyten noch neue Spermatiden entstehen, ihre Zahl aber auch gegen die Norm nicht wesentlich vermehrt ist, so müßten nach ihrer Ansicht der ersten Strahlenwirkung auch schon ein Teil der Spermatiden zum Opfer gefallen sein. Bei längerer Bestrahlung und größerer Latenzzeit nimmt dann die Zahl der Spermatogonien und Spermatozyten und besonders die der Spermatiden ab. „Die Spermatiden als der höchstdifferenzierte Typus leiden nun am stärksten, in den Samenzellen finden sich keine Mitosen mehr, die Spermatogenese steht überhaupt völlig still.“ Als Zeichen der Degeneration in den spezifischen Epithelzellen findet man, besonders an den Spermatozyten und Spermatiden Vakuolisierung im Protoplasma und die verschiedensten Formen des Kernzerfalls, im Lumen

der Hodenkanälchen findet man dann öfter detritusartige Massen als Reste von zerfallenen Kernen und Protoplasma. Eine weitere Schädigung der Samenzellen ist in der Bildung von Zellen mit mehreren Kernen und echten Riesenzellbildungen zu sehen. Die Spermatozyten- und Spermatidenkerne teilen sich noch, das Protoplasma folgt aber nicht mehr nach. Durch bestimmte Dosierung der Röntgenstrahlen kann man es erreichen, daß das spezifische Epithel der Kanälchen völlig zugrunde gegangen ist, die Sertoli- und Zwischenzellen jedoch noch keinerlei Veränderungen zeigen. In diesem Falle beginnen dann diese beiden Zellarten zu wuchern. Es können so direkt drüsenartige Bilder aus dem Hoden entstehen, indem die Sertolischen Zellen, der Membrana propria direkt aufsitzend, eine fortlaufende Reihe großer, hoher Zellen bilden. „Die Sertolischen Kerne zeigten sich nur noch allein in den Kanälchen und zwar in großer Anzahl, manchmal reihenförmig. In der Nähe der Kanälchenwand waren sie groß, hell und rund, weiter ab wurden sie immer kleiner, stärker gefärbt und eckiger.“ (Bergonié und Tribondeau zitiert nach Faber.) Die einzelnen Kanälchen und damit der ganze Hoden kollabieren trotzdem, die Membrana propria findet sich öfter ins Innere der Kanälchen hineingefaltet (Herxheimer und Hoffmann). London konnte durch intensive und lange fortgesetzte Bestrahlung auch die Sertolischen Zellen und die Zwischenzellen vernichten und so durch das Bindegewebe allein und die Membrana propria eine völlige Obliteration der Kanälchen unter dem Bilde der Orchitis fibrosa herbeiführen. Nach Simmonds zeigen die einzelnen Tiere selbst und auch die einzelnen Kanälchen verschiedene Empfindlichkeit gegenüber den Röntgenstrahlen.

Vergleichen wir nun die Einwirkung des Enzytols auf die Hoden der Versuchstiere mit der der Röntgenstrahlen, so finden wir eine völlige Übereinstimmung.

Die einzelnen Versuchstiere und auch die einzelnen Hoden und Hodenkanälchen zeigen sowohl gegen die Röntgenstrahlen als auch das Enzytol verschiedene Empfindlichkeit. Dem Enzytol kommt ebenso wie den Röntgenstrahlen eine spezifische Wirkung auf die Hodenepithelien zu. Die Spermatogenese wird unterbrochen, an den Hoden sind keine Entzündungserscheinungen nachweisbar, das interkanalikuläre Gewebe ist unverändert. Die Degenerationserscheinungen an den spezifischen Hodenepithelien sind dieselben, von den verschiedensten Arten der Kerndegeneration und Protoplasmaschädigung bis zur Nekrose. Die Degenerations-Erscheinungen sind am ausgesprochensten zu finden an den Spermatozyten und Spermatiden. Infolge der Protoplasmaschädigung Verlust der Teilungsfähigkeit, Auftreten von Riesenzellen mit Spermatidenkernen. Nach der Verminderung der Hodenepithelien Wucherung der Sertolischen Zellen und der Hodenzwischenzellen. Trotzdem Atrophie der Kanälchen und des Hodens. Die Veränderungen werden erst nach Ablauf einer Latenzzeit sichtbar.

Bei leichteren Schädigungen des Hodenepithels ist nach Enzytolinjektionen vor dem Zugrundegehen der Epithelien eine Reizung zu vermehrter Proliferation zu erkennen. Diese Beobachtung erwähnt auch schon Schneider in der Beschreibung der Hoden der von Werner mit Enzytol behandelten Ratten. Er erwähnt, daß die Spermatogonien zahlreiche Mitosen zeigen, die

sich auch auf die nächste Schicht (die Spermatozyten) noch erstrecken und die Zahlen der Vergleichspräparate noch übertreffen.

Auch diese Reizung zu vermehrter Proliferation läßt sich in Analogie zur Röntgenstrahlenwirkung setzen. Die Reizwirkung kleinerer Röntgenstrahlendosen ist bekannt. Es ist sehr gut denkbar, daß eine oder zwei subkutane Enzytolinjektionen entsprechend einer geringeren Röntgendosis eine Reizwirkung ausüben, bis dann die täglichen oder in kurzen Zwischenräumen vorgenommenen weiteren Injektionen sich in ihrer Wirkung addieren und dann einer größeren Röntgendosis entsprechen.

Um den Einwand, es handele sich bei der Enzytolwirkung um eine nicht spezifische toxische Wirkung, die nicht ohne weiteres mit der Strahlenwirkung in Parallele gesetzt zu werden verdient, zu entkräften, wurde auf Vorschlag des Herrn Dr. Teutschländer Kaninchen Nr. 22 mit subkutanen Alkoholinjektionen behandelt. Es wurden innerhalb 10 Tagen 82 ccm absoluten Alkohols injiziert, nach 7 Tagen wurde das Tier getötet. Auch durch die Alkoholinjektionen ließ sich eine Atrophie des Hodens erzielen. Die Spermatogenese war völlig unterbrochen. Die Schädigungen der Hodenepithelien waren völlig entsprechend denen nach Enzytolinjektionen und Röntgenbestrahlung. Es findet sich jedoch in den Hoden eine starke Bindegewebsvermehrung, die in den durch Enzytolinjektionen und Röntgenstrahlen geschädigten Hoden, in denen das Epithel noch

stärker geschädigt ist und sich infolgedessen keine Riesenzellen mehr finden, wie bei den Alkoholhoden, noch völlig fehlt. Die Sertolischen Zellen finden sich in den Alkoholhoden trotz der nur geringen Anzahl der noch vorhandenen Epithelzellen nur in einzelnen Kanälchen vermehrt. An den Sertolischen Zellen sind keinerlei Schädigungen zu erkennen, ein Beweis dafür, daß nicht etwa die Zahl der Sertolischen Zellen durch Zerstörung infolge des Alkohols so gering ist.

Leider mußten die Versuche zu diesem Zeitpunkte infolge des Kriegsausbruches abgebrochen werden, so daß es nicht möglich war, die Beobachtungen der Hodenveränderungen nach Alkoholinjektionen noch weiter zu studieren und mit den Hodenveränderungen nach Röntgen- und Enzytolbehandlung zu vergleichen. (Es wurden später noch mehrere Ratten mit Alkoholinjektionen behandelt, jedoch waren an ihren Hoden ebenso wenig wie an den mit Enzytol behandelten Schädigungen zu erkennen. Ob auch bei den Alkoholinjektionen die Dosis oder die Latenzzeit für Ratten zu gering war, mag dahingestellt bleiben.)

Soweit es nach dem einen positiven Versuche möglich ist, möchte ich annehmen, daß zwischen den durch Enzytolinjektionen und den durch Röntgenstrahlen geschädigten Hoden kein Unterschied besteht, während bei den durch Alkoholinjektionen geschädigten Hoden eine Neigung zu frühzeitiger Bindegewebsvermehrung besteht.

Über die histologischen Veränderungen an den Ovarien von Versuchstieren, die mit Cholin oder Enzytolinjektionen behandelt wurden, liegen bis jetzt nur wenige Beobachtungen vor. Werner gelang es als erstem durch regelmäßig wiederholte Injektionen von basischem Cholin weibliche Kaninchen, die vorher regelmäßig geworfen hatten, monatelang steril zu erhalten. Wurde nur eine geringere Dosis injiziert, so trat zwar keine Sterilität ein, aber die von den Tieren zur Welt gebrachten Foeten waren mißgebildet und verkümmert. An den Augen solcher Embryonen konnte Werner Starbildung beobachten, wie sie von Hippel und Pagenstecher nach Röntgenbestrahlungen beschrieben worden sind. Die ersten Befunde über Ovarialveränderungen selbst nach Enzytolinjektionen wurden von Sommer veröffentlicht. Sommer beobachtete Follikelepithelveränderungen an Mäuseovarien nach Injektion von 0,005—0,02 g Enzytol subkutan oder intraperitoneal. 4—15 Tage nach der Injektion wurden die Tiere getötet oder gingen innerhalb dieser Zeit spontan zugrunde. Bei Kaninchen beobachtete Sommer dieselben Veränderungen nach intravenöser Injektion von 0,275—0,505 g Enzytol, während 12 Tagen bis 6 Wochen injiziert. Die Tiere wurden verschieden lange Zeit nach der letzten Injektion getötet. Die durch die Injektion erzeugten Ovarialveränderungen bestanden in Schädigungen des Eies und des Follikel-Epithels in den am meisten ausgereiften Graafschen Follikeln. Ent-

weder fehlte in den betreffenden Follikeln das Ei überhaupt vollständig oder, wenn es noch vorhanden war, fand sich in seinem Protoplasma Vakuolenbildung und hydropische Schwellung. An den Follikelepithelien fand sich Desquamation und an ihren Kernen Zerfall, Kernwandsprossung und Pyknose. Außerdem fanden sich in den Zellen „kleinere und größere tropfige Gebilde umgewandelter Chromatinsubstanz, die sich mit Haematoxylin tief dunkelblau färbten". Bei kleinerer Dosis und längerer Latenzzeit waren die Veränderungen stärker als bei größerer Dosis und kürzerer Latenzzeit. Halberstädter und Rütten prüften die Versuche Sommers nach und konnten an Ovarien von Mäusen und Kaninchen, die sie mit Enzytolinjektionen behandelt hatten, dieselben Befunde erhalten. Sie halten jedoch diese Ovarialveränderungen nicht für eine spezifische Wirkung des Enzytols, insbesondere nicht für eine Imitation der Strahlenwirkung, da sie ähnliche Veränderungen an den Ovarien von mit Arsacetin oder Quecksilberverbindungen vergifteten und auch an unbehandelten Mäusen fanden.

Eigene Versuche.

Die weiblichen Kaninchen wurden teils mit intravenösen, teils mit subkutanen Enzytolinjektionen behandelt. die weiblichen Ratten größtenteils mit subkutanen, 2 Tiere auch mit intraperitonealen Injektionen. Es wurden Gesamt-Enzytolmengen von 0,76 bis 7,0 g bei Kaninchen injiziert, während einer Behandlungsdauer von 2 Tagen bis zu 11 Wochen. 4 der

Kaninchen starben während der Behandlung an interkurenten Erkrankungen, 4 Kaninchen wurden mit Chloroform getötet (2 direkt nach Abschluß der Behandlung, eines 2 Tage und eines 7 Tage darnach). 2 Tiere starben, das eine 6 Tage, das andere 10 Tage nach Abschluß der Behandlung, ohne daß bei der Sektion eine Todesursache festzustellen gewesen wäre. Eine längere Latenzzeit als 10 Tage nach Abschluß der Behandlung wurde also bei Kaninchen nicht beobachtet.

Bei Behandlung mit intravenösen Injektionen konnten an den Ovarien keine schwereren Schädigungen festgestellt werden. Das Keimepithel war immer intakt, an den Primordialeiern und Primärfollikeln waren weder an den Eiern noch am Epithel Veränderungen. Bei 3 Tieren (K. Nr. 5, 8 und 11) zeigten in einer größeren Anzahl Graafscher Follikel die Eier Degenerations-Erscheinungen, bestehend in Grobkörnigerwerden des Protoplasmas mit Schwund des Keimbläschens und Keimkörperchens bis zu hyaliner Umwandlung oder Fehlen des Eies. Auch am Epithel derartiger Follikel zeigten sich Degenerations-Erscheinungen, bestehend in Desquamation, Quellung der Kerne, Kernzerfall, Einlagerung von feinsten Fetttröpfchen in das Protoplasma. In dem Liquor folliculi fanden sich nekrotische Zelltrümmer und auch Kerntrümmer. Die Zahl der atretischen Follikel war vermehrt. Das Ovarialstroma, die Corpora lutea und die Gefäße zeigten, abgesehen von vermehrter Blutfüllung, keine Veränderungen.

Da derartige Degenerations-Erscheinungen nur an einzelnen Follikeln gefunden wurden und auch an Ovarien

unbehandelter Kaninchen sich ähnliche Bilder bieten, wenn auch weniger zahlreich, so möchte ich diese Veränderungen an den Graafschen Follikeln nicht ohne weiteres auf die Enzytolinjektionen zurückführen.

(Dieselben Veränderungen fanden sich auch bei einem Kaninchen, das nach einer zweitägigen Behandlung mit subkutanen Enzytolinjektionen von je 10 ccm 5%-Lösung getötet worden war.)

Mit subkutanen Injektionen wurden außerdem noch 5 weibliche Kaninchen behandelt. Zwei dieser Tiere waren noch sehr jung. Das eine von ihnen, das in 9 Tagen 1,8 g Enzytol subkutan erhalten hatte, wurde nach Abschluß der Behandlung getötet, das andere, das 2,0 g Enzytol in 10 Tagen erhalten hatte, starb spontan 6 Tage später. Das Keimepithel, die Primordialeier und Primärfollikel ließen keinerlei Schädigungen erkennen. Graafsche Follikel waren überhaupt noch nicht vorhanden. Das dritte Tier, das durch 3 intravenöse und 6 subkutane Injektionen in 12 Tagen 6,2 g Enzytol erhalten hatte, wurde 2 Tage nach Abschluß der Behandlung getötet. An seinen Ovarien waren keine Veränderungen. Dagegen zeigten die 2 letzten Tiere deutliche Veränderungen: Das eine hatte innerhalb 7 Tagen 7,0 g Enzytol subkutan erhalten und wurde 7 Tage später getötet, das andere innerhalb 12 Tagen 6,0 g Enzytol und wurde 10 Tage später getötet.

Das Keimepithel und die Primordialeier zeigten keine Veränderungen. In dem einen Ovarium waren auch an den Primärfollikeln keine Schädigungen zu erkennen, in dem anderen jedoch war deren Zahl nur

gering, ihre Eier fehlten oft oder waren gerade nur noch an den Umrissen erkennbar, Keimbläschen und Keimfleck fehlten. An sämtlichen Graafschen Follikeln der Eierstöcke beider Tiere zeigten sich mehr oder weniger schwere Degenerations-Erscheinungen. Die Zahl der Graafschen Follikel war verringert, die Eier teils überhaupt fehlend, teils nekrotisch. An Stelle des Follikelepithels fanden sich unregelmäßig angeordnete Bindegewebszellen, die öfter noch nekrotische Epithelzellen, teilweise mit Kerntrümmern und Fetttröpfchenablagerungen zwischen sich einschlossen. Auch im Liquor folliculi fanden sich noch desquamierte nekrotische Epithelzellen und Kerntrümmer. Von derartig zerstörten Graafschen Follikeln fanden sich alle Übergänge zu den atretischen Follikeln, deren Zahl vermehrt war. Auch in einigen atretischen Follikeln fanden sich noch Flüssigkeitsreste mit nekrotischen Zellen und Kerntrümmern. Das Ovarialstroma, die Corpora lutea bezw. Luteinzellen wiesen keine Veränderungen auf. Ebenso waren keine Veränderungen an den vermehrte Blutfüllung zeigenden Gefäßen.

Diese zuletzt beschriebenen Veränderungen sind mehr oder weniger hochgradig an allen Graafschen Follikeln zu finden und so ausgesprochen, daß man sie wohl auf die Wirkung der Enzytolinjektionen zurückführen darf.

Noch deutlicher tritt die Enzytolwirkung auf die Ovarien bei den Rattenversuchen zutage.

8 weibliche Ratten wurden mit subkutanen und 2 Ratten mit intraperitonealen Injektionen behan-

delt. Von den subkutan behandelten Ratten scheiden 3 aus, die zum Studium der Blut- bezw. Milzveränderungen mit toxischen Dosen injiziert worden waren und kürzere Zeit nach der Injektion zugrunde gingen. Auch in ihren Ovarien fanden sich in allerdings nur einzelnen Graafschen Follikeln Degenerations-Erscheinungen an den Eiern, sowie Kernzerfall und Epithelnekrose in den innersten Schichten des Follikelepithels, die man wohl nicht auf die Enzytolinjektion zurückführen darf. Noch eine weitere Ratte muß teilweise aus der Versuchsreihe zur Beurteilung der Enzytolwirkung ausgeschaltet werden, da sich in ihrem einen Ovarium, als das Tier 34 Tage nach Abschluß der dreitägigen Behandlung, während der 0,06 g Enzytol injiziert worden war, getötet wurde, ein Abscess fand.

Von den noch verbleibenden 4 Ratten wurden bei der einen 0,25 g Enzytol innerhalb 5 Tagen subkutan injiziert. Gleich nach der letzten Injektion starb das Tier. An seinen Ovarien fanden sich keine Veränderungen, die mit Sicherheit auf die Enzytolinjektionen zurückgeführt werden müßten. Das Keimepithel, die Primordialeier und Primärfollikel waren intakt. In den Graafschen Follikeln fanden sich wohl an den Eiern und dem Follikelepithel Degenerations-Erscheinungen, an den Eiern bestehend aus Gerinnung des Protoplasmas und Verschwinden des Keimbläschens und Keimflecks an dem Follikelepithel bestehend aus Desquamation, Quellung der Kerne und Kernzerfall, Epithelien mit Kerntrümmern im Epithel und Liquor folliculi zer-

streut, jedoch kommen eben auch derartige Veränderungen in Ovarien unbehandelter Ratten, wenn auch in nicht so zahlreichen Follikeln vor. Bei den übrigen 3 Ratten waren innerhalb 3 Tagen 0,06 g Enzytol subkutan injiziert worden. Zwei der Tiere wurden 19 Tage nach Abschluß der Behandlung, eines 30 Tage darnach getötet. An ihren Ovarien finden sich derartig hochgradige Veränderungen sowohl an den Follikeln als auch an den Corpora lutea, daß sie unbedingt als Wirkung der Enzytolinjektionen angesprochen werden müssen. Am ausgeprägtesten waren die Veränderungen an dem Ovar der Ratte, die erst 30 Tage nach Abschluß der Behandlung getötet worden war. Das Keimepithel war intakt, Primordialeier und Primärfollikel fehlten, ebenso wie ausgebildete Graafsche Follikel. Eier waren in keinem Follikel mehr zu sehen, höchstens noch vereinzelt nekrotische Reste. Anstelle der Graafschen Follikel waren nur noch Flüssigkeitsreste vorhanden, in denen sich noch nekrotische Epithelzellen oder Zelltrümmer fanden. Diese Flüssigkeitsreste waren von einem Bindegewebskranz eingeschlossen. Die atretischen Follikel waren an Zahl stark vermehrt. An den Ovarien der beiden Tiere, die 19 Tage nach dem Behandlungsabschluß getötet worden waren, waren die Veränderungen an den Follikeln weniger schwer. Primordialeier waren noch vorhanden, die Zahl der Primärfollikel war jedoch nur sehr gering, in keinem waren noch unbeschädigte Eier. Auch in den Graafschen Follikeln waren die Eier degeneriert. Im Epithel der noch vor-

handenen Follikel Kernzerfall und Aufquellung der Kerne. Auch in diesen Ovarien war die Zahl der atretischen Follikel vermehrt, teilweise schlossen sie noch Flüssigkeitsreste mit Zelltrümmern in sich ein.

Dieselben Ovarialveränderungen wie bei der Ratte, die 30 Tage nach Abschluß der Behandlung mit subkutanen Injektionen getötet worden war, fanden sich bei einer weiteren Ratte, der durch intraperitoneale Injektionen 0,12 g Enzytol innerhalb 6 Tagen einverleibt worden waren, und die 20 Tage nach Abschluß der Behandlung getötet wurde. Nur in dem einen Ovar fanden sich noch vereinzelt Primordialeier und Primärfollikel mit degenerierten Eiern. Bei einem zweiten mit intraperitonealen Injektionen behandelten Tiere, das nach viertägiger Behandlung (0,08 g Enzytol) an der Injektion einer zu großen Dosis zugrunde ging, waren auch schon an zahlreichen Graafschen Follikeln die oben beschriebenen Degenerations-Erscheinungen zu sehen, atretische Follikel waren zahlreich vorhanden.

Durch die Enzytolinjektionen wurden jedoch, wie bereits oben angedeutet, nicht nur Veränderungen an den Follikeln, sondern auch an den Corpora lutea hervorgerufen. Je nach der Dauer der Latenzzeit sind auch die Veränderungen an den Corpora lutea mehr oder weniger stark. Die Veränderungen beginnen meist im Zentrum der Corpora lutea; ihre Zellen sind nicht mehr deutlich zu erkennen, da ihre Kerne auffallend blaß sind, die Endothel- und Bindegewebszellen sind dagegen noch gut erhalten und treten dadurch in den

Vordergrund, die Corpora lutea erscheinen in der Mitte aufgehellt. In den stärker beschädigten Corpora lutea ist dann nur noch in der Peripherie der Chromatingehalt der Luteinzellkerne erhalten, bis dann schließlich die ganzen Corpora lutea vollständig aufgehellt erscheinen und nur noch aus Bindegewebszellen bestehen.

Die Corpora lutea unbehandelter Tiere zeigen ebenso wie die der während oder kurz nach Abschluß der Behandlung gestorbenen Tiere sehr starke Hyperämie. Diese Hyperämie besteht noch in denjenigen Corpora lutea, die bereits in der Mitte beginnende Aufhellung zeigen. Ist die Aufhellung fast bis zum Rande vorgeschritten, so findet sich nur da noch Hyperämie, in der Mitte der Corpora lutea sieht man die Gefäße obliteriert, bis dann in völlig aufgehellten überhaupt keine Gefäße mehr zu sehen sind. Gefäße finden sich dann nur noch in dem die Corpora lutea umgebenden Gewebe. Demnach gehen zuerst die Luteinzellen zugrunde, dann obliterieren die Gefäße; denn, würden die Luteinzellen erst nekrotisch nachdem die Gefäße oblitiert sind, so dürfte man keine bereits in der Miite aufgehellten Corpora lutea mehr finden, die noch überall Hyperämie zeigen. Die beginnende Aufhellung der Corpora lutea findet sich bereits an den Ovarien, an deren Follikelapparat noch keine Veränderungen zu sehen sind, die mit absoluter Bestimmtheit auf die Enzytolwirkung zurückgeführt werden müßten, sowohl nach subkutanen als auch intraperitonealen Injektionen.

Die eindeutige Veränderungen zeigenden Ovarien finden sich alle im Zustande stärkster Hyperämie, die Gefäßwände erscheinen oft verdickt. In den Ovarien des Tieres, das 30 Tage nach der Behandlung getötet worden war, fand sich auch das Ovarialstroma oedematös durchtränkt, die Kerne waren größtenteils nur schlecht färbbar.

Nachdem diese eindeutigen Veränderungen durch die Enzytolinjektionen an den Ovarien mit längerer Latenzzeit festgestellt sind, darf man wohl auch die sich in einer größeren Anzahl von Follikeln als in der Norm findenden Degenerationserscheinungen des Epithels und der Eier an Ovarien mit kürzerer Latenzzeit auf die Enzytolwirkung zurückführen und diese Veränderungen als den Beginn der Degeneration und Atrophie betrachten. Ebenso dürfte die Atrophie der Follikel und Corpora lutea des nicht eitrig infiltrierten Ovars der Ratte Nr. 11 dann durch das Enzytol bedingt sein.

Zusammenfassend sehen wir also zunächst auch bei den Ovarialveränderungen eine verschiedene Empfindlichkeit der einzelnen Tiere gegenüber den Enzytolinjektionen. Die Ovarialveränderungen sind weniger abhängig von der Größe der injizierten Enzytolmengen, als von der Latenzzeit. Je größer die Latenzzeit, desto stärker sind die Veränderungen. Das Keimepithel ist auch bei den am stärksten geschädigten Ovarien gut erhalten. Die Veränderungen beginnen mit Degeneration der Follikeleier bis zur Nekrose, Aufquellung, Kernzerfall und Nekrose des Follikelepithels bis zu völligem Schwund,

Ersatz desselben durch Bindegewebszellen bis zu völliger Atresie der Follikel; die Zahl der atretischen Follikel ist dann vermehrt. Ebenso degenerieren bzw. schwinden die Primordialeier und Primärfollikel. An den Corpora lutea Zugrundegehen der Luteinzellen, Ersatz durch Bindegewebe und dadurch Aufhellung der Corpora lutea und Obliteration der Gefäße. Am Ovarialstroma ödematöse Durchtränkung des Gewebes, schlechte Färbbarkeit der Kerne, Hyperämie des Ovars mit Verdickung der Gefäßwand.

Diese Befunde bestätigen demnach die Beobachtungen Werners, dem es gelungen war, durch regelmäßige Injektionen von basischem Cholin weibliche Kaninchen monatelang steril zu halten.

Betrachten wir nunmehr auch hier die durch Röntgenstrahlung hervorgerufenen Ovarialveränderungen, die bis jetzt beschrieben worden sind.

Erst zwei Jahre nach der Beobachtung Albers-Schönbergs über Hodenveränderungen nach Röntgenbestrahlung erschien 1905 die erste Arbeit über Ovarialveränderungen durch Röntgenstrahlen von Halberstädter. Er beobachtete, entsprechend der Verkleinerung der Hoden nach Röntgenbestrahlungen, eine Verkleinerung der bestrahlten Kaninchenovarien gegenüber den nicht bestrahlten. Mikroskopisch konnte er Degeneration bzw. Schwund der Primordialeier und Primärfollikel nachweisen. Außerdem war schon kurze Zeit nach der ersten Bestrahlung die Zahl der ausgebildeten Graafschen Follikel gegen Präparate von unbestrahlten Ovarien verringert, weitere kurze Zeit darauf waren sie geschwunden, die Zahl der atretischen Follikel war vermehrt. Bei schwächerer Bestrahlung waren noch Primordialeier und Primärfollikel nachweisbar. Die Befunde Halber-

städters wurden dann bestätigt und ergänzt durch weitere Untersuchungen von Bergonié und Bondeau, Recamier, Roulier, Fellner und Neumann, Burkhardt, Krause und Ziegler, Langfellner, Hippel und Pagenstecher, Zaretzky, Reifferscheidt u. a. Die Latenzzeit bei den Eierstöcken ist nur sehr gering. Die ersten degenerativen Erscheinungen zeigen sich am Follikelapparat, das interstitielle Gewebe ist widerstandsfähiger. Gefäßschädigungen treten erst bei intensivster Bestrahlung und bei hohen Graden der Atrophie des Parenchyms auf. Entsprechend der Steigerung der Strahlendosis und der Dauer der Bestrahlung werden zunächst die reifen und in Reifung begriffenen Graafschen Follikel, dann auch die Primärfollikel und die Primordialeier, zum Schluß auch das interstitielle Gewebe zerstört. Das Keimepithel zeigt auch bei den stärkst geschädigten Ovarien keine Veränderungen. Auch die Corpus-luteum-Zellen werden erst sehr spät geschädigt. Am bestrahlten Follikel findet man zunächst Veränderungen an den Eiern selbst. Das Keimbläschen fehlt oder ist ohne deutliche Begrenzung, der Kern nur ganz schwach färbbar, oder er ist zusammengeklumpt. Die Follikelepithelien sind entweder gequollen, oder sie werden nach Schrumpfung oder Zerfall des Kernes nekrotisch. Unter den nekrotischen Epithelien finden sich auch noch hyaline Schollen als Zellreste. An den Primordialeiern findet man Schädigung des Eikernes, Gerinnung des Protoplasmas bis zu völligem Schwund. Reifferscheidt fand die Latenzzeit zwischen Bestrahlung und dem mikroskopischen Nachweis der ersten degenerativen Erscheinungen am Ovarium nur nach Stunden zählend. Schon drei Stunden nach der Bestrahlung, ausgesprochener 6 Stunden nachher, fand er mehr oder weniger ausgedehnte Pyknose der Follikelepithelien, undeutliche Zellgrenzen und zwischen den Kernen fädige Gerinsel. Auch die Eizellen zeigten schon Schrumpfungs- und Gerinnungserscheinungen. Müller will diese von Reifferscheidt beschriebenen Frühveränderungen an den Follikelepithelien der

Ovarien und auch die an den Eizellen nicht anerkennen. Er fand in Ovarien von nichtbestrahlten Mäusen und Meerschweinchen in sehr wahrscheinlich älteren Follikeln dieselben Bilder von „Kernzerfall, Pyknose und Verklumpung der Follikelepithelien". In jüngeren Follikeln konnte er auch öfter zwischen gut erhaltenen Epithelien eine oft recht beträchtliche Anzahl Kerntrümmer beobachten. Diese von Reifferscheidt als Frühveränderungen durch die Strahlenwirkung gedeuteten Befunde betrachtet er als völlig normalen Vorgang, der bei ausgereiften Follikeln als Alterserscheinung, bei jüngeren Follikeln als mit der Lumenbildung beim Übergang des Primärfollikels in den Graafschen Follikel zu deuten ist. Im Ovarium des Kaninchens konnte er nur seltener derartige Bilder bei nichtbestrahlten Tieren finden.

Vergleichen wir nun die Ovarialveränderungen nach Enzytolinjektionen mit denen nach Röntgenbestrahlung, so finden wir auch hier völlige Übereinstimmung.

Die Ovarialveränderungen sind sowohl nach Enzytolinjektionen als auch nach Röntgenbestrahlung erst nach Ablauf einer Latenzzeit sichtbar. Diese Latenzzeit scheint bei Enzytolinjektionen länger zu sein als bei Röntgenbestrahlung. Beiden Behandlungsmethoden kommt zunächst eine spezifische Wirkung auf den Follikelapparat zu. Der erste Angriffspunkt ist übereinstimmend das Epithel der ausgebildeten Graafschen Follikel und deren Eier. Die Graafschen Follikel werden alle atretisch, auch die Primordialeier und Primärfollikel degenerieren, bis dann der ganze Follikelapparat atrophiert ist. Weiter werden übereinstimmend auch die spezifischen Zellen der Corpoa lutea zerstört, durch das Enzytol scheinbar früher als

durch die Röntgenstrahlen (wenigstens bei Ratten), und es treten auch degenerative Veränderungen an dem Ovarialstroma und den Gefäßen auf.

Alle diese Veränderungen entsprechen den Rückbildungserscheinungen, die auch das normale Ovar bei der physiologischen Involution durchmacht. Wenn es sich auch ohne weiteres nicht nachweisen läßt, was auf Rechnung der Involution und was auf Rechnung der Enzytolwirkung zu setzen ist, so sind doch die degenerativen Veränderungen an den Ovarien der mit einer genügenden Enzytolmenge und genügender Latenzzeit behandelten Tiere so ausgesprochen, daß man die beschleunigte Involution und in kurzer Zeit auftretende Ovarial-Atrophie auf die Behandlung zurückführen muß, zumal ganz gleichartige Tiere, wie sie zu derselben Versuchsreihe verwendet wurden, bei nicht genügender Enzytolmenge oder nicht genügender Latenzzeit nur ganz geringe, offenbar dem Alter entsprechende Veränderungen zeigen. Gewissermaßen gestützt wird diese durch die Enzytolinjektionen bedingte, in kurzer Zeit auftretende frühzeitige Ovarial-Atrophie noch durch die Beobachtung, daß die männlichen Keimdrüsen, bei diesen leichter und einwandfreier feststellbar, in entsprechender Weise durch die Enzytolinjektionen leiden.

Entsprechend den Alkoholinjektionen bei männlichen Kaninchen wurde auch eine weibliche Ratte mit subkutanen Alkoholinjektionen behandelt. Innerhalb 7 Tagen wurden 7 ccm 50prozentigen Alkohols injiziert. 18 Tage später wurde das Tier getötet. An den Ovarien

waren keine Veränderungen. Ob bei Beobachtung einer längeren Latenzzeit oder Steigerung der Dosis noch Veränderungen eingetreten wären, mag dahingestellt bleiben, nach den Veränderungen an den Hoden nach Alkoholinjektionen ist es wahrscheinlich.

Durch die Enzytolinjektionen traten in Bestätigung der von Werner mitgeteilten Beobachtungen bei weiblichen Kaninchen Aborte ein. Bei Kaninchen Nr. 3 fand sich bei der Sektion der Uterus hyperämisch, die Schleimhaut aufgelockert, in und auf ihr Hämorrhagien, in dem Uterus selbst kleine gelbliche Gewebspartikelchen. Da das Tier über 11 Wochen in Behandlung war, so muß also während der Behandlung eine Befruchtung stattgefunden haben, die wohl möglich war, da an den Ovarien sich keine stärkeren Veränderungen fanden und die Tiere im Stall dauernd mit gesunden männlichen Tieren zusammen waren. Wie weit die Embryonen sich entwickelt hatten, konnte nicht festgestellt werden, da sie nicht gefunden wurden (sie dürften wohl den im Stall hausenden wilden Ratten zum Opfer gefallen sein). Dieselben Uterusveränderungen fanden sich bei Kaninchen Nr. 8 und Kaninchen Nr. 12, die bei Beginn der 23 bzw. 13 Tage dauernden Behandlung mit subkutanen Injektionen sicher gravid waren. Da in 13 Tagen wohl nicht die Embryonen soweit resorbiert werden können, daß von ihnen nichts mehr zu finden ist, so ist anzunehmen, daß die Tiere abortiert hatten. Bei Kaninchen Nr. 5, das auch vor Beginn der Behandlung gravid war, trat nach 19tägiger Behandlung mit intra-

venösen Injektionen ein Abort ein. Es fand sich im Stall ein toter, nicht völlig ausgetragener, normal entwickelter Embryo. Der darauf exstirpierte Uterus war leer. Leber, Niere und Lungen des Embryo waren ohne Veränderungen; ebenso ließen sich an den Augen keine Veränderungen, insbesondere keine Starbildung (siehe oben) nachweisen. Die Organe waren nicht nekrotisch, sondern gut färbbar. Die Plazenta war völlig nekrotisch. Daß die Aborte nach Enzytolinjektionen nicht durch die Gefäßerweiterung und dadurch bedingte Blutdrucksenkung und die Uteruskontraktionen anregende Wirkung des Cholins bedingt sind oder wenigstens nicht allein bedingt sind, beweist Kaninchen Nr. 11. Diesem Tier wurden an zwei aufeinander folgenden Tagen je 10 ccm 5prozentige Enzytollösung subkutan injiziert. Am nächsten Tage wurde in Chloroformnarkose der Uterus eröffnet. Es fanden sich 6 noch lebende, fast völlig ausentwickelte Foeten. Es kann also vorläufig nur bestätigt werden, daß durch die Enzytolinjektionen bei graviden Tieren Aborte eintreten. Auf welche Art diese zustande kommen, ist noch nicht geklärt.

Die ersten Untersuchungen über den Einfluß des Cholins auf das Blut wurden von Werner und Lichtenberg angestellt. Sie konnten nach Injektion von 5prozentiger wässriger Cholinlösung eine bereits von Exner und Sywek beobachtete und kurz erwähnte Leukopenie bei Kaninchen feststellen und ihren zeitlichen Ablauf genauer beobachten. Nach einer ein-

maligen (subkutanen) Injektion von Cholin trat bei allen Tieren eine Verminderung der Leukozytenzahl ein, die in der 5. Stunde ihren tiefsten Stand hatte. Dann trat wieder eine Steigerung der Zahl der Leukozyten ein, die bis zur 7. bis 8. Stunde nach der Injektion ihren Höhepunkt erreichte. Während dieser Zeit blieb bei den Tieren, die vorher den größten Leukozytenabfall gehabt hatten, die Zahl der Leukozyten jedoch noch um etwa ein Drittel hinter der vor der Injektion festgestellten Leukozytenzahl zurück, bei anderen Tieren erreichte sie diese Zahl wieder, oder überragt sie sogar noch. Nach weiteren 4—5 Stunden, also im ganzen 12 bis 13 Stunden nach der Injektion, war wiederum die Leukozytenzahl auf einem Tiefstand angelangt, der jedoch hinter dem ersten Abfall an Zahl zurückblieb. Darauf trat ein rascher Anstieg ein. Bei wiederholten Injektionen mit steigenden Dosen trat die Verminderung der Leukozytenzahl auch ein, jedoch in anderen Zeitverhältnissen. Vor allem fiel den Untersuchern nach den wiederholten Injektionen eine Neigung der Tiere zur Hyperleukozytose auf, indem bei dem Leukozytenanstieg, der der Leukopenie folgte, die Zahl der vor der Injektion festgestellten Leukozyten überschritten wurde. Ferner beobachteten sie im Blut zerfallende Leukozyten und eine schlechtere Kernfärbbarkeit, besonders der Lymphozyten. Die Größe der Leukozytenschwankungen war bei gleicher Dosis bei verschiedenen Tieren verschieden groß, sie zeigten verschiedene Empfindlichkeit gegen die Injektion, jedoch auch die größten

Schwankungen wurden von den Tieren gut vertragen. Bei einem Kaninchen trat vor der Leukopenie eine geringe Leukozytose auf, der aber dann um so rascher die Leukopenie nachfolgte. Werner und Lichtenberg verglichen die Wirkung der einmaligen Choleninjektion mit der einer mehrere Tage langen geringen Röntgenbestrahlung und die wiederholten Injektionen mit einer länger dauernden, oft wiederholten Röntgenbestrahlung. Szécsi untersuchte das Blut von intravenös mit Borcholin behandelten Menschen und fand auch dabei ähnliche Veränderungen des Blutbildes wie bei Röntgenbestrahlung. Schon 1—2 Stunden nach der Einspritzung tritt eine starke Verminderung der Gesamtleukozytenzahl ein, nach 4—5 Stunden erfolgt wieder ein Anstieg, der sodann von einer länger dauernden Leukopenie gefolgt ist. Von den einzelnen Leukozytenformen werden zuerst die Lymphozyten beschädigt, erst später die neutrophilen Polynukleären, ja vorübergehend tritt, während die Lymphopenie weiter besteht, eine Leukozytose ein, also eine neutrophile Polynukleose. Halberstädter und Rütten stellten ebenfalls Versuche über die Wirkung des Enzytols auf das Blut an. Sie zählten bei 3 Kaninchen, die in mehrtägigen Abständen teils intravenös, teils subkutan kleinere Enzytoldosen erhalten hatten, täglich, sowie vor und $1^1/_2$ Stunden nach jeder Injektion die Gesamtleukozytenzahl. Sie stellten $1^1/_2$ Stunden nach jeder Injektion eine deutliche Erhöhung der Leukozytenzahl fest, aber eine Leukopenie konnten sie nicht beobachten.

Eigene Versuche.

Die Einwirkung des Enzytols auf das Blut wurde bei Kaninchen und Ratten untersucht. Bei den Kaninchen die Wirkung einer kleineren intravenösen Dosis, bei Ratten einer größeren subkutanen Dosis und einer kleineren intraperitonealen Dosis.

Beginnen wir mit der Betrachtung der Einwirkung einer kleinen intravenösen Dosis auf das Kaninchenblut.

Bei Kaninchen Nr. 5 betrug die Zahl der Leukozyten vor der ersten Injektion 6500. Sodann wurden 10 ccm 1%-Enzytollösung intravenös injiziert, also 0,1 g Reinsubstanz. Die Leukozytenzahl, die während der ersten Stunden genau kontrolliert wurde, wies keine wesentlichen Schwankungen auf. Auch nach der 2. Injektion, die 24 Stunden nach der 1. Injektion vorgenommen wurde, trat keine größere Schwankung der Leukozytenzahl ein. (Wie Werner und Lichtenberg schon angegeben, sind bei Kaninchen Schwankungen von 1000—1500 nicht als pathologisch zu betrachten.) Bei dem Tier wurden dann, ohne daß die Blutveränderungen weiter beobachtet wurden, noch 15 Enzytolinjektionen von je 10 ccm 1% bis 1,75%-Lösung steigend, intravenös vorgenommen. Täglich eine Injektion. Darnach abortierte das Tier und die Behandlung wurde während 14 Tagen ausgesetzt. Bei der dann folgenden Injektion von 10 ccm 1,5%-Lösung, also 0,15 g Reinsubstanz wurde die Zahl der Leukozyten wieder kontrolliert und auch dann konnte keine bemerkenswerte

Schwankung festgestellt werden. Die Leukozytenzahl vor der neuerlichen Injektion betrug 7300.

Betrachten wir das Verhalten der einzelnen weißen Zellformen nach der Injektion, so finden wir nach jeder Injektion einen rapiden Abfall der Lymphozyten bereits nach einer Stunde. Sodann folgt wieder ein mehr oder weniger hoher Anstieg, der aber hinter der Zahl der Lymphozyten vor der Injektion zurückbleibt. Darauf in der 7. bis 9. Stunde ein zweiter Abfall, der den Tiefstand des ersten Abfalles erreichen oder auch noch unter ihn gehen kann. Nach 24 Stunden ist die Lymphozytenzahl wieder gestiegen, hat jedoch noch nicht wieder die Höhe vor der Injektion erreicht.

Wir finden also eine über 24 Stunden bestehende Lymphopenie bei nur unwesentlicher Schwankung der Gesamtleukozytenzahl. Die vernichteten Lymphozyten werden durch Vermehrung der neutrophilen polynukleären Leukozyten wieder ersetzt. Nach der 2. und 18. Injektion sehen wir eine geringe Steigerung der Gesamtleukozytenzahl, die nach der 2. Injektion in der 2. Stunde, nach der 18. Injektion in der 9. Stunde ihren Höhepunkt erreicht, mit anderen Worten eine Neigung zur neutrophilen polynukleären Leukozytose bei gleichzeitig bestehender tiefster Lymphopenie.

Kaninchen Nr. 2 hatte in anfangs täglichen Zwischenräumen, dann jeden Tag 10 ccm 1%-Enzytollösung intravenös erhalten, also jedesmal 0,1 g Reinsubstanz. Bei der 66., 67. und 68. Injektion wurden dann Blutzählungen vorgenommen. Zwei Stunden nach der In-

jektion war die Zahl der Leukozyten etwas geringer als vor der Injektion. Sodann aber stieg die Leukozytenzahl an, um in der 5. bis 7. Stunde ihren Höhepunkt zu erreichen, der bei der 67. Injektion fast das dreifache, bei der 68. Injektion fast das vierfache der Leukozytenzahl vor der Injektion betrug, um dann sofort, oder nach einem weiteren, jedoch viel geringeren Anstieg wieder zur Zahl vor der Injektion oder nur wenig höher oder tiefer zurückzukehren.

Die Lymphozytenkurve zeigt nach der 66. und 68. Injektion innerhalb der ersten Stunde eine Abnahme der Lymphozyten, nach der 67. Injektion war jedoch innerhalb der ersten zwei Stunden eine nicht unbeträchtliche Vermehrung derselben eingetreten. Nach einigen Schwankungen war die Lymphozytenzahl bei der 66. und 68. Injektion nach 9—10 Stunden ungefähr wieder auf dem Stand der Zahl vor der Injektion angelangt. Bei der 67. Injektion überschritt die Lymphozytenzahl nach 10 Stunden noch wesentlich die vor der Injektion und hatte weitere 14 Stunden später noch weiter zugenommen. Zur Zeit der stärksten Leukozytose haben wir bei der 66. Injektion einen Tiefstand der Lymphozytenzahl (4. Stunde), der in der 5. Stunde noch weiter abnimmt, während die Gesamtzahl der Leukozyten dieselbe bleibt. Also wiederum eine neutrophile Polynukleose bei Lymphopenie. Sodann folgt bis zur 7. Stunde, während die Lymphozytenzahl nur noch wenig abnimmt, ein rapider Sturz der Gesamtleukozyten (von 16500 auf 8300). Die Verminderung der Leukozytenzahl

auf die Hälfte in der 5. bis 7. Stunde kann also nur auf die Vernichtung der neutrophilen polynukleären Leukozyten zurückgeführt werden. Bis zur 9. Stunde nimmt dann die Lymphozytenzahl wieder zu (von 3% bis 39%), während auch die Gesamtleukozytenzahl wieder zunimmt.

Bei der 67. Injektion haben wir 4 Stunden nach der Injektion einen Anstieg der Gesamtleukozytenzahl, die in der 5. Stunde die gleiche bleibt, während die zuerst vermehrte Lymphozytenzahl in der 5. Stunde stark gesunken ist. In der 6. Stunde ist dann die Gesamtleukozytenzahl noch weiter gestiegen, während die Lymphozyten wieder auf die Zahl der 4. Stunde gekommen sind. Also auch hier wieder in der 4. bis 6. Stunde eine starke neutrophile Polynukleose. Von der 6. bis 10. Stunde nimmt dann die Gesamtleukozytenzahl wieder ab, es kommt zu einer Leukopenie, während die Lymphozyten nach einem nochmaligen Abfall in der 9. Stunde wieder ihren Stand der zweiten Stunde erreichen. In der 6. bis 10. Stunde werden demnach wieder die die neutrophile Polynukleose bedingenden Leukozyten vernichtet. Bis zur 24. Stunde wird die Leukopenie wieder ausgeglichen, während die Lymphozytenzahl bis zur 24. Stunde ansteigt, so daß wir in der 24. Stunde eine Lymphozytose haben.

Bei der 68. Injektion sehen wir in der dritten Stunde einen geringen Anstieg der Gesamtleukozytenzahl, während die Lymphozytenzahl, die gleich nach der Injektion gesunken war, wieder annähernd zur Zahl vor der Injektion zurückkehrt, also eine geringe neutrophile Polynukleose. In der 7. Stunde folgt ein hoher

Anstieg der Leukozytenzahl bis auf fast das vierfache vor der Injektion, während die Lymphozytenzahl von der 4. Stunde ab wieder langsam fällt, um in der 7. Stunde wieder einen Tiefstand zu haben, also abermals eine starke neutrophile Polynukleose. In der 10. Stunde nochmals eine geringe Steigerung der Gesamtleukozyten, die Lymphozyten in der 9. Stunde wieder annähernd so hoch wie vor der Injektion, das heißt eine Vermehrung der Neutrophilen und Lymphozyten, allgemeine Leukozytose.

Zusammenfassend haben wir also bei Kaninchen Nr. 2 in den ersten 2 Stunden nach den Injektionen geringes Abfallen der Leukozytenzahl. Sodann bei der 66. Injektion in der 4. bis 5. Stunde, bei der 67. in der 4. bis 6. Stunde, bei der 68. in der 3. Stunde eine geringe, in der 7. Stunde eine sehr beträchtliche neutrophile Polynukleose bei gleichzeitig bestehender Lymphopenie.

Gehen wir nun zur Betrachtung der Blutveränderungen bei der Injektion einer stärkeren Dosis subkutan über.

Ratte Nr. 17 erhielt 1 ccm 10% Enzytollösung subkutan, also 0,1 g Reinsubstanz. Die Gesamtleukozytenzahl sank sofort nach der Injektion und erreichte ihren tiefsten Stand in der 2. Stunde. Sie war von 20000 auf 5100 gesunken. Sodann erfolgte bis zur 4. Stunde wieder ein Anstieg, der jedoch nicht die Leukozytenzahl vor der Injektion wieder erreichte, nach 6 Stunden nochmals eine Verminderung, jedoch nicht mehr so stark wie nach 2 Stunden, darauf wieder

ein Anstieg, kontrolliert bis zur 9. Stunde nach der Injektion, wo die Leukozytenzahl vor der Injektion um 6900 überschritten war. 24 Stunden nach der Injektion war die Gesamtleukozytenzahl noch etwas höher als vor der Injektion, um dann in der 30. Stunde wieder stärker angestiegen zu sein (bis auf 35300).

Betrachten wir die Lymphozytenkurve, so sehen wir, daß diese Zellarten von dem Enzytol zuerst angegriffen werden. Bereits $1^1/_4$ Stunde nach der Injektion ist ihre Zahl von 72% auf 30% gesunken, um nach der 4. Stunde, in der die Gesamtleukozytenzahl schon wieder fast bis zur Zahl vor der Injektion zurückgekehrt ist, ihren tiefsten Stand, 19% zu erreichen. Also in der 4. Stunde stärkste Lymphopenie, während die Gesamtzahl der Leukozyten schon wieder fast die Norm erreicht hat, eine relative neutrophile Polynukleose. In der 6. Stunde ist die Lymphozytenzahl wieder etwas gestiegen, die Gesamtleukozytenzahl dagegen wieder gefallen, die relative neutrophile Polynukleose ist wieder ausgeglichen. In der 9. Stunde nach der Injektion ist die Lymphozytenzahl wiederum etwas gesunken, die Gesamtzahl der Leukozyten jedoch wieder gestiegen und hat die Zahl vor der Injektion wesentlich überschritten. In der 9. Stunde haben wir also eine beträchtliche neutrophile Polynukleose bei gleichzeitig bestehender stärkerer Lymphopenie, im ganzen das Bild einer geringeren Hyperleukozytose bietend. Nach 24 Stunden wieder fast normale Verhältnisse, es besteht noch eine geringe neutrophile Polynukleose, Vermehrung der Ge-

samtleukozytenzahl bei noch bestehender Verminderung der Leukozyten, die auch in der 30. Stunde bei der Vermehrung sämtlicher Leukozytenarten, der allgemeinen Hyperleukozytose noch angedeutet bleibt.

Ratte Nr. 16 erhielt 1 ccm 10%-Enzytollösung subkutan und nach 48 Stunden nochmals dieselbe Dosis, also jedesmal 0,1 g Reinsubstanz. 2 Stunden nach der Injektion war die Gesamtleukozytenzahl enorm vermindert (von 32200 auf 7500). Von der 2. bis 6. Stunde stieg die Zahl wieder an, ohne jedoch die Höhe der Zahl vor der Injektion wieder zu erreichen. $7^1/_2$ Stunden nach der Injektion war ein zweiter Leukozytenabfall zu beobachten, der jedoch nicht mehr so tief war, als der erste nach 2 Stunden. In der 9. Stunde war die Gesamtleukozytenzahl wieder etwas angestiegen und hielt sich ungefähr auf der gleichen Höhe bis zu 48 Stunden nach der 1. Injektion. Wir haben also 2 Stunden nach der 1. Injektion einen starken Abfall der Leukozytenzahl, einen zweiten nach etwa 7 Stunden und dann eine Leukopenie, die sich über 48 Stunden erstreckt. Zu diesem Zeitpunkt, also bei noch bestehender Leukopenie wurde dann wiederum eine Injektion vorgenommen. Nach einem kleinen Anstieg in der ersten halben Stunde war nach $1^1/_2$ Stunden die Gesamtleukozytenzahl wieder abgefallen, um dann bis zur 4. Stunde wieder bedeutend anzusteigen. Zu dieser Zeit war die Leukozytenzahl die doppelte, als vor der 2. Injektion und auch noch etwas höher als vor der 1. Injektion. Sodann fiel sie wieder bis zur 10. Stunde

nach der 2. Injektion und erreichte zu dieser Zeit ungefähr wieder dieselbe Höhe wie vor der 2. Injektion. Nach 24 Stunden war eine beträchtliche Hyperleukozytose festzustellen (38200), nach 30 Stunden wieder eine Leukopenie (19700), nach 48 Stunden war wieder annähernd die Zahl der Leukozyten vor der 1. Injektion erreicht.

Betrachten wir jetzt wieder an Hand der Gesamtleukozytenkurve und Lymphozytenkurve das Wesen der Leukopenie und Hyperleukozytose. 2 Stunden nach der 1. Injektion, bei der tiefsten Senkung der Gesamtleukozytenzahl, war auch das Prozentverhältnis der Lymphozyten schon gesunken, erreichte aber erst seinen tiefsten Stand nach $4^1/_2$ Stunden (13% gegen 69%), während zu dieser Zeit die Gesamtleukozytenzahl schon wieder bis 25000 gestiegen war. Wir haben also die Steigerung der Gesamtleukozytenzahl während dieser Zeit von 2—$4^1/_2$ Stunden auf eine neutrophile Polynukleose zurückzuführen, neutrophile Polynukleose bei gleichzeitiger stärkster Lymphopenie und Leukopenie geringeren Grades. Die Lymphozytenzahl stieg dann bis zur 7. Stunde, bei der die Gesamtleukozytenzahl wieder gefallen war, das heißt, die die neutrophile Polynukleose bedingenden Zellen sind wieder aus dem Blut verschwunden. In der 9. Stunde ist die Lymphozytenzahl zum zweitenmal gesunken, wenn auch nicht so tief, als nach $4^1/_2$ Stunden, während die Gesamtleukozytenzahl wieder angestiegen ist. Also in der 9. Stunde nochmals eine kleine relative neutrophile Polynukleose.

24 Stunden nach der 1. Injektion beginnt die relative neutrophile Polynukleose sich langsam auszugleichen, nach 30 Stunden ist sie verschwunden, und wir haben nur noch eine allgemeine Leukopenie. Nach 48 Stunden ist diese Leukopenie noch etwas stärker geworden. Auf die 2. Injektion zu diesem Zeitpunkt sank die Lymphozytenzahl nicht sofort, sondern stieg in der ersten halben Stunde zusammen mit der Gesamtleukozytenzahl etwas an, um dann nach $2^1/_2$ Stunden einen rapiden Abfall zu zeigen. In dieser Zeit war die Gesamtleukozytenzahl schon wieder im Steigen begriffen, also der Beginn der relativen neutrophilen Polynukleose, die ihren Höhepunkt in der 4. Stunde erreichte und bei bestehenbleibender Lymphopenie bis etwa zur 8. Stunde dauerte. Bei der 2. Injektion haben wir also ungefähr in der 2. Stunde beginnend eine sehr starke neutrophile Polynukleose bei gleichzeitiger Lymphopenie, die bis etwa zur 8. Stunde nach der Injektion anhält. Sodann fällt die Leukozytenzahl zusammen mit der Lymphozytenzahl, bis wir in der 10. Stunde eine Leukopenie und Lymphopenie finden, die die neutrophile Polynukleose bedingenden Zellarten sind wieder aus dem Blut verschwunden. 24 Stunden nach der 2. Injektion besteht eine Hyperleukozytose, bei der alle Zellarten gleichmäßig beteiligt sind. Aber die Blutveränderungen sind noch nicht abgelaufen. Nach 30 Stunden finden wir eine Leukopenie wie wiederaufgetretener Lymphopenie, die auch nach 48 Stunden noch nachzuweisen ist.

Ratte Nr. 15 erhielt 1 ccm 2%-Enzytollösung intra-

peritoneal injiziert. Die Gesamtleukozytenzahl war bereits eine halbe Stunde nach der Injektion von 27900 auf 12000 gesunken und erreichte ihren tiefsten Stand nach einigen kleineren Schwankungen ungefähr in der 7. Stunde nach der Injektion mit 6300. Dann stieg ihre Zahl wieder langsam auf 13000 nach 24 Stunden und 15500 nach 30 Stunden.

Bei intraperitonealer Injektion einer kleinen Enzytoldosis finden wir also bereits eine halbe Stunde nach der Injektion einen rapiden Abfall der Gesamtleukozytenzahl, die ihren tiefsten Punkt in der 7. Stunde erreicht. Diese starke Leukopenie besteht in etwas schwächerem Grade noch nach 30 Stunden.

Die Lymphozytenzahl ist in der ersten halben Stunde nicht so schnell wie die Gesamtleukozytenzahl gefallen (von 75% auf 56%), aber nach $1^1/_2$ Stunden beträgt sie schon nur noch 29%. In dieser Zeit ist die Gesamtleukozytenzahl schon wieder etwas gestiegen, demnach eine Andeutung der relativen neutrophilen Polynukleose. Trotz einer Steigerung der Lymphozytenzahl nach $2^1/_2$ Stunden fällt die Gesamtzahl der Leukozyten bereits wieder und nach $6^3/_4$ Stunden ist die neutrophile Polynukleose wieder ausgeglichen, die Gesamtleukozytenzahl hat ihren tiefsten Punkt erreicht, während die Lymphozytenzahl wieder angestiegen ist. Ihren tiefsten Punkt erreicht die Lymphozytenzahl $8^1/_4$ Stunden nach der Injektion (21%), während die Leukozyten schon wieder im Ansteigen sind, also die zweite Andeutung der relativen neutrophilen Polynukleose. 24 Stunden

nach der Injektion ist die Zusammensetzung des Blutes wieder fast wie vor der Injektion, während die Gesamtzahl der Leukozyten noch beträchtlich herabgesetzt ist, oder mit anderen Worten eine allgemeine, ziemlich beträchtliche Leukopenie, die nach 30 Stunden noch besteht.

Bei Ratte Nr. 7 konnten, da infolge eines technischen Fehlers die Zählung vor der Injektion ungenau war, die Schwankungen der Gesamtleukozytenzahl nicht kontrolliert werden. Das Tier hatte 1,5 ccm 10%-Enzytollösung subkutan erhalten, also 0,15 g Reinsubstanz. Die Lymphozytenkurve zeigt auch hier bereits nach einer halben Stunde einen starken Absturz (von 67,5% auf 27%). Bis zur 5. Stunde war der Lymphozytenprozentsatz noch weiter bis 9% gesunken. 24 Stunden nach der Injektion bestand immer noch eine starke Lymphopenie von 27%.

Da durch subkutane Alkoholinjektionen an den Hoden ähnliche Veränderungen gefunden worden waren, wie durch subkutane Enzytolinjektionen, so wurde auch eine Blutkontrolle nach Alkoholinjektion vorgenommen.

Ratte Nr. 21 erhielt 1,5 ccm absoluten Alkohol subkutan. Nach 1 Stunde war das Tier schon völlig bewußtlos, atmete unregelmäßig und oberflächlich. Nach $4^1/_2$ Stunden Exitus. Leider war auch hier eine Kontrolle der Schwankungen der Gesamtleukozytenzahl nicht möglich. Die Lymphozytenkurve zeigt 1 Stunde nach der Injektion einen kleinen Anstieg der Lymphozyten, nach 3 Stunden einen geringen Abfall (von 63% auf 56%). Kurz vor dem Tode war die Lympho-

zytenzahl wieder angestiegen und hatte die Zahl vor der Injektion sogar etwas überschritten (71%). Im ganzen demnach keine größeren Schwankungen der Lymphozytenzahl innerhalb der ersten 4 Stunden nach der Injektion einer größeren, sogar tödlichen Alkoholdosis, insbesondere keine Lymphopenie, wie sie nach Enzytolinjektionen bereits 1 Stunde später deutlich ist.

Ratte Nr. 22 erhielt entsprechend der Ratte Nr. 16 im Abstand von 48 Stunden 2 Injektionen von je 1 ccm absoluten Alkohol subkutan. Die Gesamtleukozytenzahl stieg während der ersten 2 Stunden von 15000 auf 21200. Dann erfolgte bis zur 4. Stunde ein Abfall auf 10800, dem sich in der 6. Stunde wieder ein Anstieg bis zur Zahl vor der Injektion anschloß. Nach einem abermaligen Abfall auf 13100 nach $7\frac{1}{2}$ Stunden, stieg dann die Gezamtleukozytenzahl 9 Stunden nach der Injektion auf 25000. Diese Leukozytose ging dann bis zur 30. Stunde wieder langsam zurück auf 22200, aber 48 Stunden nach der Injektion war sie ganz enorm wieder ausgeprägt, die Gesamtleukozytenzahl betrug 55600. Nach einer neuen Injektion zu diesem Zeitpunkt ging dann die Leukozytose sofort zurück, die Gesamtleukozytenzahl fiel aber erst nach 7 Stunden weiter ab und erreichte zu dieser Zeit fast wieder die Zahl vor der Injektion (17000 gegen 15000). Dieselbe Zahl fand sich auch wieder $8\frac{1}{2}$ Stunden nach der 2. Injektion, aber nach 10 Stunden war sie bereits abermals auf 29900 gestiegen und nahm dann bis zur 48. Stunde nach der 2. Injektion wieder bis 58900 zu.

Betrachten wir auch hier die Lymphozytenkurve, so finden wir ebenso bereits nach einer halben Stunde die Lymphozytenzahl verringert. Nach einem kleinen Anstieg finden wir die tiefste Senkung (von 78% auf 22%) nach $4^1/_2$ Stunden. Zu demselben Zeitpunkt hat auch die Gesamtleukozytenzahl ihren tiefsten Stand erreicht. Bis zur 6. Stunde nach der Injektion steigt dann die Lymphozytenzahl wieder und mit ihr auch die Gesamtleukozytenzahl. In der 9. Stunde nach der Injektion ist die Lymphozytenzahl noch annähernd die gleiche, wie nach der 6. Stunde, während wir bereits eine ausgesprochene Leukozytose haben, also auch bei Alkoholinjektion neutrophile Polynukleose bei Lymphopenie. Bis zur 30. Stunde ist dann der Prozentsatz der Lymphozyten wieder wie vor der Injektion, während die Leukozytose noch in geringem Grade besteht. In der 48. Stunde nach der 1. Injektion ist bei der sehr starken Leukozytose der Prozentsatz der Lymphozyten nur wenig zurückgegangen. Während die starke Leukozytose bereits eine halbe Stunde nach der zu dieser Zeit vorgenommenen 2. Injektion beträchtlich zurückgegangen ist, ist der Lymphozytenprozentsatz etwas angestiegen, die Herabsetzung der Gesamtleukozytenzahl kann also nicht allein auf Vernichtung der Lymphozyten zurückgeführt werden. $2^1/_2$ Stunden nach der 2. Injektion finden wir eine Lymphozytose, die Lymphozytenzahl übersteigt die vor der 1. Injektion (85% gegen 78%), während die Gesamtleukozytenzahl nach einem kleinen Anstieg bereits wieder fast dieselbe ist wie eine halbe

Stunde nach der 2. Injektion. $5\frac{1}{2}$ Stunden nach der 2. Injektion ist der Lymphozytenprozentsatz wieder geringer und die Gesamtleukozytenzahl nur wenig unter der der ersten halben Stunde. Nach einem nochmaligen kleinen Anstieg des Lymphozytenprozentsatzes in der 7. Stunde fällt dieser dann weiter, um $8\frac{1}{2}$ Stunden nach der 2. Injektion seinen tiefsten Stand zu erreichen, während die Gesamtleukozytenzahl fast gleich der vor der 1. Injektion ist. Wir haben also in der 6. bis 10. Stunde eine geringe neutrophile Polynukleose, die dann bis 48 Stunden nach der 2. Injektion noch beträchtlich zunimmt. Bei einer Gesamtleukozytenzahl von 58900 beträgt die Lymphozytenzahl nur 20%!

Fassen wir die Resultate der Blutuntersuchung nach Enzytolinjektionen zusammen, so finden wir folgendes:

1. Bei der 1. Injektion einer kleineren Dosis intravenös ist keine wesentliche Verminderung oder Vermehrung der Gesamtleukozytenzahl festzustellen.

2. Bei der 1. Injektion einer größeren Dosis subkutan erfolgt sofort eine beträchtliche Verminderung der Gesamtleukozytenzahl, deren tiefster Punkt in die 2. Stunde nach der Injektion fällt. Auf diese Senkung folgt dann wieder eine Vermehrung der Gesamtleukozytenzahl bis zur 4. bis 6. Stunde nach der Injektion, die jedoch nicht die Zahl der Leukozyten vor der Injektion wieder erreicht. Nach einem zweiten kleinen Abfall folgt dann von der 9. Stunde ab eine länger dauernde Leukopenie oder auch eine geringe Leukozytose.

3. Bei der 1. Injektion einer kleinen Dosis intra-

peritoneal erfolgt ebenso eine sofortige Verminderung der Gesamtleukozytenzahl, die ihren tiefsten Stand etwa 7 Stunden nach der Injektion hat. Die Leukopenie ist bei der intraperitonealen Injektion am ausgeprägtesten und von der längsten Dauer.

4. Von den einzelnen weißen Blutkörperchen erweisen sich als am empfindlichsten gegen die Enzytolinjektionen die Lymphozyten. Ihre Zahl vermindert sich auch bei der intravenösen Injektion einer kleinen Dosis sofort. Bei diesen Injektionen tiefster Abfall in der 2. und 7. Stunde, dazwischen ein kleiner Anstieg. Die Lymphopenie besteht noch 24 Stunden nach der Injektion. Bei der Injektion einer größeren Dosis subkutan finden wir den tiefsten Abfall in der 4. bis 5. Stunde, einen zweiten Abfall in der 8. bis 9. Stunde, dazwischen wiederum ein kleiner Anstieg der Lymphozytenzahl. Mehr oder weniger starke Lymphopenie ist noch nach 24 Stunden vorhanden. Bei der Injektion einer kleinen Dosis intraperitoneal auch sofort starker Abfall der Lymphozytenzahl, die ihren tiefsten Stand 8—9 Stunden nach der Injektion erreicht. Nach 24 Stunden ist die Lymphopenie verschwunden.

5. Bei wiederholten Enzytolinjektionen finden wir eine Neigung zur Leukozytose mehr oder weniger stark ausgesprochen. Ihr Höhepunkt liegt in der 6. bis 7. Stunde nach der Injektion. Bei den Lymphozyten tritt trotzdem in der 2. und 7. Stunde ein mehr oder weniger starker Abfall nach wiederholten kleinen intravenösen Injektionen ein.

6. Die neutrophilen polynukleären Leukozyten werden erst bedeutend später von dem Enzytol angegriffen als die Lymphozyten, es tritt sogar vorübergehend eine bedeutende Vermehrung dieser Zellformen ein. Die erste geringe neutrophile Polynukleose findet sich 2—4 Stunden nach der Injektion bei ausgesprochenster Lymphopenie und geringerer Leukopenie, die zweite 8—9 Stunden nach der Injektion. Die neutrophilen polynukleären Leukozyten werden also erst ungefähr 4—6 Stunden nach der Injektion angegriffen. Am ausgesprochensten sind diese Verhältnisse nach größeren subkutanen und kleineren intraperitonealen Injektionen.

7. Während der Veränderungen der prozentualen Verhältnisse der einzelnen Leukozytenarten sind im Blut massenhaft zerfallende Leukozyten zu finden.

8. Bei der Injektion größerer Alkoholdosen steht eine enorme Leukozytose im Vordergrunde im Gegensatz zur Leukopenie bei Enzytolinjektionen. Das Verhalten der Lymphozyten und neutrophilen polynukleären Leukozyten ist ähnlich dem bei Enzytolinjektionen.

Was die bisher mitgeteilten Blutuntersuchungen nach Enzytol- und Cholininjektionen von Werner und Lichtenberg und Szécsi betrifft, so bringen die neuen Untersuchungen im wesentlichen eine Bestätigung der früher mitgeteilten Befunde.

Im Zusammenhang mit den Veränderungen im Blut durch Enzytolinjektionen müssen dann hier auch die Veränderungen in Milz und Knochenmark betrachtet

werden. Hoffmann injizierte $^1/_2$% bis 2% basisches Cholin in die Milz von Ratten. Er stellte dann fest, daß zunächst das adenoide Gewebe der Milzpulpa geschädigt wird; dann folgt ein Schwund der Milzfollikel von außen nach dem Zentrum zu. Die Zahl der physiologisch in der Milz vorkommenden Kernfragmente und Phagozyten fand er nicht vermehrt. Die Veränderungen überschritten nicht wesentlich die Injektionsstelle. Halberstädter und Rütten konnten an der Milz und dem Knochenmark der von ihnen mit Enzytol behandelten Kaninchen makroskopisch und mikroskopisch, abgesehen von stärkerem Blutgehalt, keine Veränderungen finden. Bei ihren Mäuseversuchen war die Milz dieser Tiere makroskopisch zwar meist vergrößert, mikroskopisch jedoch waren außer vermehrtem Blutgehalt an der Milz ebensowenig Veränderungen wie am Knochenmark.

Bei den eigenen Versuchen fand sich makroskopisch an der Milz der Versuchstiere keine Veränderung. Mikroskopisch fand sich in der Milz der Tiere, die 1—2 Tage nach der letzten Injektion gestorben waren oder getötet wurden, vermehrter Pigmentgehalt, die Eisenreaktion war negativ. Außerdem in der Pulpa öfter vermehrter Kernzerfall mit Auftreten von großen, polygonalen protoplasmareichen Zellen mit Kerntrümmern oder Pigment beladen. Die ganze Milz war bei allen länger behandelten Tieren zellärmer als in der Norm. Die Follikel erschienen bei einzelnen Tieren in der Mitte hell.

Von 3 Ratten wurden einer 4 ccm 10%-Enzytollösung subkutan injiziert, sie starb nach 20 Minuten, der anderen wurden 3 ccm injiziert, sie starb nach $1^1/_2$ Stunden. Der dritten wurden 2 ccm injiziert, nach $5^1/_2$ Stunden wurde sie getötet. An keiner Milz fanden sich Kernzerfallserscheinungen. An dem Knochenmark der Ratten, das in sofort nach dem Tode gemachten Ausstrichen und auch bei einzelnen Tieren in Schnitten untersucht wurde, fand sich nie Kernzerfall, jedoch war bei den Tieren, die kürzere Zeit nach den Injektionen getötet worden waren, das Mark zellarm, besonders fiel die Verminderung der neutrophilen und eosinophilen Zellarten auf. Am ausgesprochensten war dies bei den Tieren, die mit intraperitonealen Injektionen behandelt worden waren.

Das Enzytol scheint demnach nach dem Resultat dieser Versuche seine Wirkung hauptsächlich auf die im Blute kreisenden Leukozyten zu beschränken. Durch deren teilweise Vernichtung bezw. auch durch die auftretende neutrophile Polynukleose wird dann die Milz und das Knochenmark durch die wiederholten Enzytolinjektionen zellärmer. Nur zum geringen Teil werden auch die Leukozyten der Milz und des Knochenmarkes zerstört. Werden Milz und Knochenmark erst längere Zeit nach Sistierung der Injektionen untersucht, so finden sich wieder normale Verhältnisse.

Betrachten wir nun auch hier wieder die Ergebnisse der Untersuchungen der Blut-, Milz- und Knochenmarksveränderungen nach Röntgenbestrahlung.

Bei der Sektion von bestrahlten Tieren fand Heinecke, daß die Milz bedeutend verkleinert und ganz dunkel gefärbt war. Bei der mikroskopischen Untersuchung war eine äußerst ausgedehnte Pigmentablagerung in der Milz, oft in Schollenform festzustellen. Die Milzfollikel waren gegen die unbestrahlter Tiere verkleinert, pigmentfrei, ihr Zellgehalt vermindert. Ebenso war das Pulpagewebe zellärmer, aufgelockert und gelichtet. Durch genauere Untersuchungen konnte Heinecke dann feststellen, daß die Veränderungen an der Milz schon kurze Zeit nach der Bestrahlung auftreten. $2^1/_2$ bis 3 Stunden nach der Bestrahlung sind bei Meerschweinchen in den Milzfollikeln feinere und gröbere Kerntrümmer von zerfallenden Lymphozyten zu sehen. Nach 4 Stunden finden sich dann große Zellen, die die Kerntrümmer in sich aufnehmen, Phagozyten. 16 Stunden nach der Bestrahlung nimmt die Zahl der Phagozyten wieder ab und nach 24—36 Stunden sind sämtliche Phagozyten und Kerntrümmer verschwunden. Die Milzfollikel sind dann zellarm, bei stärkerer Bestrahlung sind die Lymphozyten in ihnen zum größten Teil zugrunde gegangen, nur das Stützgerüst und die fixen Zellen bleiben erhalten. Ähnliche Zerstörungen des lymphatischen Gewebes fanden sich auch in den Lymphdrüsen und Lymphfollikeln des Darmes. War die Strahlendosis nicht eine zu große, so können die Follikel sich wieder regenerieren, bzw. es kann wieder völlige Restitution eintreten. Auch im Knochenmark zeigt sich die Wirkung der Röntgenbestrahlung. An sämtlichen im Knochenmark vorkommenden spezifischen Zellformen sind schon wenige Stunden nach der Strahleneinwirkung Degenerationszeichen zu sehen, nämlich beginnender Kernzerfall. Nach 10—12 Stunden hat der Zerfall seinen Höhepunkt erreicht; es sind auch hier schon Phagozyten aufgetreten, die die Kerntrümmer in sich aufnehmen. In der 18. bis 24. Stunde nach der Bestrahlung erkennt man schon deutlich, daß der Gehalt des Knochenmarks an weißen Zellen abgenommen hat und daß die Grundsubstanz stärker zum Vorschein kommt. Diese

Zellarmut im Knochenmark nimmt bis zum 5. bis 6. Tage nach der Bestrahlung immer weiter zu, um dann nach ungefähr 14 Tagen bereits wieder regeneratorische Vorgänge erkennen zu lassen. Schon 3 Tage nach der Bestrahlung sind sämtliche Kerntrümmer und Phagozyten verschwunden. Die spezifischen Zellen des Knochenmarks sind nicht alle gleichmäßig gegen die Röntgenstrahlen empfindlich. Auch hier zerfallen wie in der Milz in erster Linie die Lymphozyten. Sodann zeigt sich der Kernzerfall an den ungranulierten Myelozyten, den eosinophilen Zellen, Mastzellen und Knochenmarksriesenzellen. Am widerstandsfähigsten erweisen sich die neutrophilen polynukleären Leukozyten, die erst als letzte durch Kernzerfall auf die Röntgenstrahlen reagieren. Die Regeneration im Knochenmark, etwa 14 Tage nach der Bestrahlung beginnend, geht in umgekehrter Reihenfolge als die Zerstörung der einzelnen Zellarten vor sich. Zuerst erreichen die neutrophilen Polynukleären wieder ihren alten Stand, dann erscheinen auch wieder die anderen Zellformen und zuletzt vermehrt sich auch wieder die Zahl der Lymphozyten, bis nach einigen Wochen wieder völlige Regeneration eingetreten ist.

Wie Heinecke weiter feststellte, geht Hand in Hand mit dem Zellzerfall im lymphatischen Gewebe, auch eine Veränderung der Zusammensetzung der einzelnen Leukozytenformen im Blut, zugleich mit Veränderungen ihrer Zahl. Die Ergebnisse der Untersuchungen von Heinecke, nachgeprüft und erweitert von Krause, London, Auberdin und Beaujard, Helber und Linser, Benjamin, v. Reuß, Sluka und Schwarz u. a., lassen sich kurz wie folgt zusammenfassen: Bis zu 2 Stunden nach der Bestrahlung bleibt das Blutbild im wesentlichen unverändert. Nach dieser Zeit ist die Zahl der weißen Blutkörperchen bis auf das Doppelte bis vierfache der Normalzahl vermehrt. Während der Zeit dieser Leukozytose ist das Blutbild von polynukleären Leukozyten beherrscht, während die Zahl der Lymphozyten mehr in den Hintergrund tritt. (Leukozytose und

Lymphopenie). Die Blutzusammensetzung bleibt dann bestehen bis ungefähr 12 Stunden nach der Bestrahlung. Von diesem Zeitpunkt bildet sich dann eine Leukopenie heraus. Während die Gesamtleukozytenzahl im Abnehmen ist, nimmt die Zahl der Lymphozyten wieder zu. Nach ungefähr 6—7 Tagen ist dann auch die Leukopenie abgelaufen, die Störungen im Blutbild durch die Röntgenstrahlen sind wieder ausgeglichen. Mit der Vermehrung der polynukleären neutrophilen Leukozyten im Blut während der Leukozytose war, wie Auberdin und Beaujard nachwiesen, eine Verminderung derselben Zellart in Milz und Knochenmark verbunden. Beim Eintritt der Leukopenie konnten sie dann einen Zerfall zahlreicher Leukozyten im Blut beobachten. Die eintretende Leukopenie ist also bedingt durch Untergang der aus Milz und Knochenmark während der Leukozytose ausgeschwemmten Leukozyten im Blut selbst und außerdem noch durch die zeitlich damit zusammenfallende Zerstörung der jungen Myelozyten im Knochenmark, die erst nach einiger Zeit zusammen mit den sich wieder regenerierenden Zellen den Bestand wieder auffüllen können. Daß tatsächlich im Blute selbst eine weitgehende Zerstörung von Leukozyten stattfindet, konnte durch Versuche bewiesen werden, die von Benjamin, v. Reuß, Sluka und Schwarz vorgenommen wurden. Sie bestrahlten die Löffel eines Kaninchens mit hohen Dosen, nachdem der übrige Körper sicher gegen die Strahlen geschützt war. Es gelang ihnen so, nur durch Bestrahlung des Blutes allein eine Hyperleukozytose und Lymphopenie herbeizuführen, jedoch die Leukopenie, die regelmäßig, wenn auch die blutbildenden Organe mitbestrahlt werden, eintritt, blieb aus. 24 Stunden nach der Bestrahlung war das Blutbild wieder zur Norm zurückgekehrt, da die blutbildenden Organe nicht beschädigt waren und so bald der Verlust an Leukozyten wieder ausgeglichen werden konnte. Die Veränderungen am Blutbild innerhalb der ersten 24 Stunden nach der Bestrahlung des ganzen Körpers sind also zum einen

Teil auf den Untergang von Leukozyten im Blut selbst, zum anderen Teil auf die Schädigung der blutbildenden Organe zurückzuführen, während die Veränderungen nach den ersten 24 Stunden nur auf die Schädigung der blutbildenden Organe selbst zurückzuführen sind. Die langdauernde Leukopenie kann also nur durch Schädigung der Leukozytenbildungsstätten selbst erreicht werden. Die Hyperleukozytose, die sowohl nach isolierter Bestrahlung des Blutes als auch nach Bestrahlung des gesamten Körpers eintritt, ist auf das aus dem Kernzerfall der Leukozyten entstehende Cholin zurückzuführen, das, wie Ehrlich nachgewiesen hat, die neutrophilen polynukleären Leukozyten chemotaktisch anlockt.

Während nach Röntgenbestrahlung sich erst nach 2 Stunden eine Lymphopenie und Hyperleukozytose herausbildet, sehen wir nach Enzytolinjektionen sofort eine Lymphopenie eintreten und auch eine kürzer dauernde Leukopenie. Innerhalb 24—48 Stunden gleicht sich sowohl nach Röntgenbestrahlung als auch nach subkutanen und intravenösen Enzytolinjektionen die Lymphopenie wieder aus. Die Leukozytose nach Röntgenbestrahlung beginnt nach 12 Stunden zurück zugehen und geht dann in eine 6—7 Tage dauernde Leukopenie über. Die Leukopenie ist nach Enzytolinjektionen von kürzerer Dauer und bei wiederholten Injektionen weniger ausgesprochen. An ihre Stelle tritt dann eine größere Neigung zur Leukozytose. Den Blutveränderungen nach Röntgenbestrahlungen kommen am nächsten die nach intraperitonealen Enzytolinjektionen. Die Leukopenie ist darnach am stärksten ausgeprägt und es dürften daher vielleicht doch genauere Untersuchungen an einer größeren Versuchsreihe der Röntgenbestrahlung des ganzen Körpers

entsprechende Milz- und Knochenmarksveränderungen sich ergeben. Aus den Blut-, Milz- und Knochenmarksuntersuchungen nach Bestrahlung des Blutes allein ergab sich, daß eine länger dauernde Leukopenie nur entstehen kann, wenn auch die blutbildenden Organe geschädigt werden. Nach den Enzytolinjektionen finden wir wohl Veränderungen an Milz und Knochenmark, aber nur geringeren Grades. Dementsprechend ist auch die Leukopenie von kürzerer Dauer.

Die Blutveränderungen nach subkutanen und intravenösen Enzytolinjektionen entsprechen daher in gewissem Grade mehr der Röntgenbestrahlung des Blutes allein, ohne Bestrahlung der Blutbildungsstätten. Die Wirkung des Enzytols auf die Leukozyten ist intensiver als die isolierte Blutbestrahlung, jedoch infolge Fehlens stärkerer Veränderungen an dem Haematopoetischen System rascher ausgeglichen als die Veränderungen nach Röntgenbestrahlung des ganzen Körpers.

Die neutrophile Polynukleose tritt nach den Enzytolinjektionen in zwei Schüben auf. Es wäre denkbar, daß die erste, nach 2—4 Stunden auftretende geringere Polynukleose durch die chemotaktische Anlockung der neutrophilen Polynukleären durch das injizierte Cholin selbst bedingt ist, während die zweite, stärkere, nach 8—9 Stunden auftretende, durch die Leukozytenzerfallsprodukte, darunter auch endogen entstandenes Cholin bedingt ist, während das injizierte Cholin schon ausgeschieden ist.

Die verschiedene Empfindlichkeit der Tiere gegen Enzytolinjektionen und die nach Ablauf der eigentlichen Zerstörungszeit der Leukozyten bei einigen Tieren auftretende Leukozytose an Stelle der Leukopenie erklärt sich vielleicht daraus, daß bei dem einen Tier die zerstörende Wirkung des Cholins auf die Leukozyten mehr in den Vordergrund tritt, während bei einem anderen Tier mehr die chemotaktische Anlockung des Cholins überwiegt. Bei der Injektion kleinerer Dosen intravenös halten sich wohl die zerstörende Wirkung und die chemotaktische Anlockung die Wage, so daß keine größeren Schwankungen der Gesamtleukozytenzahl auftreten.

An der Leber der mit Enzytol behandelten Ratten ließen sich keine Veränderungen feststellen, wie ja auch die Leber gegen die Röntgenstrahlen sehr widerstandsfähig ist. An den Nieren fand sich bei Kaninchen außer vereinzelt trüber Schwellung der Epithelien keine Veränderung, bei den Ratten öfter stellenweise ödematöse Durchtränkung des Nierengewebes mit schlechterer Färbbarkeit der Epithelzellkerne. Eine Nephritis, wie sie Halberstädter und Rütten nach Enzytolinjektionen beschrieben, fand sich nie. Auch diese Nierenveränderungen sind von Schulz und Hoffmann als leichtere Röntgenschädigung beschrieben, während nach stärkerer Bestrahlung eine Nephritis mit Albuminurie und Zylindrurie eintritt.

Fassen wir nun die Resultate vorliegender Arbeit zusammen, so ergibt sich folgendes:

1. Durch subkutane Injektionen höherprozentiger Enzytollösungen gelingt es, entsprechend einer inten-

siveren Röntgenbestrahlung, eine Atrophie der Hodenkanälchen und des Hodens mit Zerstörung der Hodenepithelien und kompensatorischer Wucherung der Sertolischen Zellen und Hodenzwischenzellen zu erzielen.

2. Ebenso gelingt es durch Enzytolinjektionen, entsprechend einer intensiveren Röntgenbestrahlung, eine Atrophie des Follikelapparates des Ovariums und der Corpora lutea zu erzielen.

3. Nach Injektion höherprozentiger Enzytollösungen treten sowohl an den Leukozyten selbst als auch an ihrer Zahl Veränderungen auf, die eine Zwischenstufe bilden zwischen der Wirkung der Röntgenbestrahlung des Blutes allein und der des ganzen Körpers.

(Da es vorläufig noch nicht möglich war, die Veränderungen an Milz und Knochenmark in mannigfachen Intervallen nach der Injektion zu studieren, so bleibt die Möglichkeit offen, daß bei Einhaltung des optimalen zeitlichen Abstandes noch beträchlichere Wirkungen zu beobachten wären.)

4. An den übrigen Organen treten keine anderen Schädigungen ein, als sie auch nach intensiverer Röntgenbestrahlung beschrieben sind.

5. Es sind demnach die spezifischen Wirkungen der Röntgenstrahlen auch durch Enzytolinjektionen zu erzielen und man ist daher berechtigt, von einer chemischen Imitation der Strahlenwirkung durch Enztyol zu sprechen.

Daß das Cholin entsprechend den Organveränderungen, die es bedingt, sich auch im Körper verteilt, wies Ellinger nach. Als Hauptcholindepot fand er die Haut,

jedoch waren im Verhältnis zur Größe der Organe auch größere Mengen Cholin in den Ovarien, Hoden und Nebennieren zu finden. Ein Teil des Cholins wird durch den Speichel ausgeschieden, Blut und Urin, Leber, Milz, Nieren und Muskeln waren frei von Cholin.

Versuchs-Protokolle.

Kaninchen Nr. 1. Gewicht 2600 g. Vom 5. 11. 13 bis zum 11. 12. 13 wurden in 2- bis 3tägigen Intervallen je 10 ccm 1%-Enzytollösung intravenös in die Ohrvene injiziert. Im ganzen 16 Injektionen. Da keine Ohrvene zur Injektion mehr zu finden war, wurde sodann die Behandlung 28 Tage bis zum 9. 1. 14 ausgesetzt. Von da bis zum 27. 1. 14 wieder weitere 18 Injektionen von je 10 ccm 1%-Lösung. Bis 25. 2. 14 weitere 27 Injektionen 1,5%-Lösung je 10 ccm. Vom 6. 3. 14 bis 26. 3. 14 wieder 11 Injektionen von je 10 ccm 1,5%-Lösung und 2 Injektionen von 10 ccm 2%-Lösung. Am 18. 3. 14 wurde der rechte Hoden entfernt und in dieser Zeit die Behandlung 6 Tage ausgesetzt. Im ganzen wurden also vom 5. 11. 13 bis 26. 3. 14 mit Unterbrechungen von je 28, 11 und 6 Tagen 9,5 g Reinsubstanz in 1%-, 1,5%- und 2%-Lösung intravenös injiziert. Am 27. 3. 14 Exitus. Gewicht 2370 g.

Sektionsbefund: Lunge: beide Oberlappen und Mittellappen rechts pneumonisch infiltriert. Peritoneum glänzend, keine Verwachsungen an der Operationsstelle. Auf der Oberfläche der Leber Cysticerken, Nieren und Milz o. B. Nebennieren etwas vergrößert. Der noch zurückgebliebene Hoden ebenso wie der exstirpierte nicht verkleinert.

Mikroskopische Untersuchung:

Nieren: Geringe Blutstauung, sonst o. B.

Nebenniere o. B.

Milz: Follikel klein, Follikel und Pulpa zellarm. Starke Blutfüllung, öfter kleine Hämorrhagien. Kein Kernzerfall.

Hoden: Die Größe der einzelnen Kanälchen erscheint nicht verändert. Die Spermatogenese ist nicht gestört. Im

größten Teil der Kanälchen befinden sich noch Spermatozoen, ein großer Teil von ihnen enthält jedoch kein Chromatin mehr, es findet sich nur noch eine glasig aussehende Hülle. Nur in wenigen Kanälchen fehlen sowohl Spermatozoen als auch gut färbbare Spermatiden. Die dann vorhandenen Spermatiden sind nekrotisch. Die Spermatozyten sind meist ohne Schädigung, nur stellenweise sieht man an ihnen Kernzerfall. Ihre Zahl erscheint meist vermehrt. Die Spermatogonien, die gut erhalten und gut färbbar sind, erscheinen nur in geringerer Anzahl. Im Kanälchenlumen findet sich Detritus, aus zerfallenen Spermatozoen, Spermatiden und Spermatozyten bestehend. Darunter auch vereinzelt schollig aussehende, zellartige Gebilde von der zwei- bis dreifachen Größe der Spermatozyten mit Kerntrümmern beladen. Die Sertolischen Zellen sind nicht vermehrt, ebenso wie die der nicht vermehrten Hodenzwischenzellen ohne Veränderungen. An den Gefäßen sind keine Veränderungen erkennbar, die Hoden in hyperämischem Zustand. An dem Scharlachrot-Präparat sieht man in dem mit Detritus angefüllten Lumen der wenigen leicht beschädigten Kanälchen pigmentartige Rotfärbung (Fetttröpfchen). Diese Fetttröpfchen liegen nirgends frei, sondern alle längs der Spermatozoen, die dann schlecht den Kernfarbstoff annehmen. Das Nebenhodenepithel ist intakt, die Nebenhodenkanälchen sind meist leer. In einigen finden sich nekrotische Zelltrümmer, Spermatozoentrümmer und nur wenige gut färbbare Spermatozoen.

Kaninchen Nr. 2. Gewicht 2650 g. Vom 5. 11. 13 bis zum 27. 3. 14 wurden in anfangs 2- bis 3tägigen Intervallen je 10 ccm 1%-Enzythollösung intravenös in die Ohrvenen injiziert. Vom 9. 1. 14 ab wurden die Injektionen täglich vorgenommen. Im ganzen 101 Injektionen, entsprechend 10,1 g Reinsubstanz. Am 28. 3. wurde dem Tier im Stall von anderen Kaninchen oder Ratten das rechte Skrotum aufgebissen, so daß der rechte Hoden heraushing. Der Hoden wurde amputiert, es entstand

jedoch eine Infektion, der das Tier am 30. 3. 14 erlag. Gewicht 2245 g.

Sektionsbefund: Rechter Ober- und Mittellappen der Lunge, sowie der linke Unterlappen pneumonisch infiltriert. In der Bauchhöhle Verklebung der Darmschlingen und fibrinöse Auflagerungen. Cysticerken. An der Leber Cysticerken-Veränderungen. Nieren, Nebennieren und Milz ohne makroskopische Veränderungen, auch der zurückgebliebene Hoden makroskopisch unverändert.

Mikroskopische Untersuchung:

Nieren: Sehr blutreich, stellenweise kleinste Blutungsherde. vorwiegend in der Rindensubstanz. Per diapedesin-Blutungen ganz vereinzelt zwischen den Harnkanälchen. Nirgends herdförmige Veränderungen, insbesondere keine zellige Infiltration. Nebennieren: Zahlreiche polynukleäre Leukozyten in der Marksubstanz.

Hoden: Der eine Hoden zeigt eine starke eitrige Entzündung und wird deshalb nicht näher beschrieben. Die Spermatogenese ist in ihm nicht wesentlich gestört. In dem anderen Hoden ist die Größe der Kanälchen nicht verändert. Es finden sich mehr Kanälchen als im Hoden des Kaninchen Nr. 1, in denen die Spermatozoen fehlen. In zahlreichen Kanälchen finden sich nekrotische Spermatozoen. Ihr Kopf ist nur ganz schwach gefärbt. Öfter finden sich an ihrer Stelle nur noch kleine, dem Spermatozoenkopf entsprechende, pfeilspitzenartige, glasig aussehende Gebilde. In denjenigen Kanälchen, in denen sich entweder nur nekrotische oder auch gar keine Spermatozoen mehr befinden, ist dann auch die Zahl der Spermatiden vermindert, ihre Kerne sind größtenteils nur schlecht färbbar. Ebenso ist dann auch die Zahl der Spermatogonien vermindert, nur selten findet sich eine vollständige Zellage auf der Basalmembran. Wo sie noch vorhanden sind, sehen sie wie gequollen aus, ihr Chromatinnetz ist plump. Spermatozyten sind in den beschädigten Kanälchen teils völlig nekrotisch, teils ist ihr Kern in Zerfall begriffen und nur zur Hälfte noch färbbar. Ganz ver-

einzelt Riesenzellbildung. In dem Kanälchenlumen sind im Scharlachrot-Präparat in den Detritusmassen kleine Fettpartikelchen sichtbar, die sich auch in den noch vorhandenen Zellagen bis zur Basalmembran hin finden. Diese Fettpartikelchen sind entweder den Spermatozoen angelagert oder finden sich auch in der Spermatozoenhülle. Die Sertolischen Zellen und die Zwischenzellen sind nicht vermehrt, ihre Kerne intakt. Ebenso keine Veränderungen am interkanalikulären Bindegewebe und an den Gefäßen. Die Gefäße zeigen starke Blutfüllung. Das Nebenhodenepithel ist unverändert, nur in vereinzelten Nebenhodenkanälchen finden sich Spermatozoen, untermischt mit nekrotischem Zellmaterial.

Kaninchen Nr. 3. Vom 5. 11. 13 bis 7. 1. 14 wurden in 1- bis 2tägigen Intervallen 28 Injektionen von je 10 ccm 1%-Enzytollösung in die Ohrvenen gemacht. Von da an bis zum 31. 1. 14 wurden dieselben Injektionen täglich gemacht. Im ganzen 50 Injektionen, also 5,0 g Reinsubstanz. Da das Tier am Schlusse der Behandlung einen schwerkranken Eindruck machte, wurde es am 2. 2. 14 durch eine Injektion von 10 ccm 2%-Enzytollösung getötet.

Sektionsbefund: An den Lungen beide Oberlappen und auch der rechte Unterlappen pneumonisch infiltriert. Sämtliche Venen prall mit Blut gefüllt. Auf der Leber frisches geronnenes Blut. Am Magen und im Netz Cysticerken. Leber stark blutgefüllt, Cysticerkennarben. Milz makroskopisch unverändert. An der linken Niere frische subkapsuläre Blutung, sonst beide Nieren ohne makroskopischen Befund. Ebenso Nebennieren o. B. Die Ovarien sind beide gleich groß, erscheinen nicht verkleinert. Makroskopisch eine Menge Graafscher Follikel sichtbar. Beide Uterushörner sind verdickt und hyperämisch, die Gefäße strotzend mit Blut gefüllt. In dem aufgeschnittenen Uterus finden sich kleine, gelbliche Gewebsstückchen, die der aufgelockerten Schleimhaut aufsitzen.

Mikroskopische Untersuchung:

Nieren: Epithel und Glomeruli völlig intakt. In den stark dilatierten Gefäßen eosinophiler, netzartig angeordneter Inhalt. In den Maschen nur vereinzelt Leukozyten nachzuweisen, sonst die Maschen leer. Ähnliche Massen in einzelnen Glomerulis zwischen Bowmannscher Kapsel und Glomerularschlingen. Zelliges Exsudat oder Infiltrat nirgends nachzuweisen. (Postmortale Veränderungen?)

Nebennieren o. B.

Milz: Blutreich, wenig Pigmentablagerung, Milzfollikel und Pulpa ohne Veränderungen, kein Kernzerfall.

Ovarien: Keimepithel, Primordialeier und Primärfollikel überall intakt. In den Graafschen Follikeln das Follikel-Epithel gut erhalten, kein Kernzerfall. Wo die Eier von dem Schnitt getroffen sind, sind auch diese ohne Veränderungen. Der größte Teil der Ovarien von gut erhaltenen Luteinzellen eingenommen. An den Gefäßen keine Veränderungen, die Ovarien hyperämisch.

Kaninchen Nr. 4. Gewicht 2370 g. Am 15. 12. 13 in Behandlung genommen, wurden bis zum 11. 1. 14 14 intravenöse Enzytolinjektionen von je 10 ccm 1%-, 1,5%- und 2%-Lösung vorgenommen. Bei der Injektion von 10 ccm 2%-Lösung, die das Tier vorher, außer stärkerer Benommenheit nach der Injektion gut überstanden hatte, ging es am 11. 1. 14 zugrunde. Es waren im ganzen 2,0 g Reinsubstanz injiziert worden. Gewicht beim Tode 2370 g.

Sektionsbefund: Lunge frei, in der Bauchhöhle zahlreiche Cysticerken. Gefäße stark blutgefüllt. Milz, Niere, Nebenniere, Leber ohne makroskopische Veränderungen. Die Hoden erscheinen nicht verkleinert.

Mikroskopische Untersuchung:

Hoden: Die Hodenkanälchen sind nicht verkleinert. Die Spermatogenese erscheint nicht gestört. Im großen ganzen normale Verhältnisse. In fast allen Kanälchen Spermatozoen

oder Spermatozoenköpfe. Die Zahl der Spermatozyten erscheint ebenso wie die der Spermatiden deutlich vermehrt, die Spermatozyten selbst sind intakt. Die Spermatogonien lassen keine Veränderungen erkennen, ihre Zahl erscheint deutlich verringert. Die Sertolischen Zellen und die Hodenzwischenzellen sind völlig intakt, nicht vermehrt. Ebenso keine Veränderungen am interkanalikulären Bindegewebe, und an den Gefäßen. Im Nebenhoden, dessen Epithel gut erhalten ist, massenhaft intakte Spermatozoen.

Kaninchen Nr. 5. Gewicht 3800 g Gravid. Vom 15. 1. 14 bis 21. 1. 14 wurden 6 intravenöse Injektionen von je 10 ccm 1%-Enzytollösung vorgenommen. Vom 22. 1. 14 bis 27. .1 14 6 Injektionen von je 10 ccm 1,5%-Lösung, weiter vom 28. 1. bis 2. 2. 14 noch 5 Injektionen zu je 10 ccm 1,75%-Lösung. Bis dahin waren also 2,375 g Reinsubstanz injiziert worden. Am 9. 2. 14 wurde vormittags in dem Stall des Tieres ein toter Foet mit Plazenta gefunden. Der Foet faulig riechend. Am Nachmittag wurde in Chloroformnarkose der Uterus supravaginal amputiert. Die Uterusgefäße waren prall mit Blut gefüllt, die Uterushörner stark hypertrophisch. Embryonen waren nicht mehr zu fühlen. Die Ovarien waren sehr groß, mit massenhaften Graafschen Follikeln. Im aufgeschnittenen Uterus stark hyperämische Schleimhaut, Blutgerinsel und gelbliche nekrotische Gewebspartikelchen. Am 17. 2. 14 wurde wieder mit den Injektionen begonnen. Bis zum 9. 3. 14 noch 19 Injektionen von je 10 ccm 1,5%-Lösung. Am 9. 3. 14 Exitus, nachdem das Tier in den letzten Tagen einen schwerkranken Eindruck gemacht und an Gewicht stark abgenommen hatte. Im ganzen waren 5,25 g Reinsubstanz injiziert worden. Gewicht beim Tode 2420 g.

Sektionsbefund: Rechte und linke Unterlappen der Lunge sind ebenso wie der rechte Mittellappen pneumonisch infiltriert. Peritoneum glänzend, glatt. Eine Darmschlinge ist

am Uterusstumpf leicht adhärent. In der Bauchhöhle Cysticerken. Milz, Nieren und Nebennieren unverändert. Die Ovarien erscheinen kleiner als sie bei der Operation waren.

Mikroskopische Untersuchung:

Ovarium: Keimepithel intakt. Ebenso Primordialeier und Primärfollikel. Die Eier in ihnen zum überwiegend größten Teil erhalten. Auch der Keimfleck noch gut sichtbar. Nur wenig richtig ausgebildete Graafsche Follikel. Kernzerfall in den Follikelepithelien nirgends zu sehen. Die Zellen eines größeren Corpus luteum sind völlig intakt. Stroma und Luteinzellen ohne Veränderungen ebenso wie die stark blutgefüllten Gefäße.

Plazenta: Schwere, wohl postmortale Veränderungen.

Kaninchen Nr. 6. Junges Tier, Gewicht 1350 g, erhielt in 13 Dosen vom 10. 3. 14 bis 23. 3. 14 intravenös in Einzeldosen von 2 ccm 3%-Enzytollösung 0,76 g Reinsubstanz. Am 24. 3. 14 gestorben, nachdem es in den letzten Tagen einen schwerkranken Eindruck gemacht hatte. Gewicht beim Tode 1030 g.

Sektionsbefund: An der Lunge beide Oberlappen und der rechte Mittellappen pneumonisch infiltriert. Ovarien klein, sonst alle Organe ohne makroskopische Veränderungen.

Mikroskopische Untersuchung:

Ovarien: Keimepithel, Primordialeier und Primärfollikel intakt. Auch in den Graafschen Follikeln weder an den Eiern noch an dem Follikelepithel Veränderungen. Kein Kernzerfall, auch das Stroma und die Gefäße sind intakt.

Kaninchen Nr. 7. Junges Tier, Gewicht 1580 g. Vom 26. 3. 14 bis 3. 4. 14 8 intravenöse Injektionen von je 2 ccm 3%-Enzytollösung, also täglich 1 Injektion. Gleich nach der Injektion von 2 ccm 5%-Enzytollösung unter Krämpfen und Exitus. Gewicht des Tieres 1750 g. Es waren demnach im ganzen 0,48 g Reinsubstanz injiziert worden.

Sektionsbefund: Lungen ohne Befund, äußerst starke Füllung sämtlicher Venen. In der Bauchhöhle Cysticerken. An den Bauchorganen findet sich an Veränderungen nur eine Vergrößerung der Milz. Die übrigen Organe, auch die Hoden makroskopisch unverändert.

Mikroskopische Untersuchung:

Nieren: Außer stellenweise trüber Schwellung der Epithelien kein pathologischer Befund. Insbesondere nirgends Entzündungserscheinung.

Nebennieren o. V.

Milz: Leichtes Oedem, vermehrte Blutfüllung. Die Milzknötchen erscheinen zum Teil vergrößert, ihre Zellen sind intakt. In der Pulpa vermehrte Pigmentablagerung, stellenweise Kernverdichtung und Kernzerfall. Außerdem in der Pulpa ziemlich viele Zellen mit grobkörnigem Protoplasma, das sich mit Kernfarbstoff gefärbt hat. Ein Kern ist in diesen Zellen nicht zu sehen.

Hoden: Die Hodenkanälchen erscheinen nicht verkleinert. Spermatozoen und Spermatiden fehlen in allen Kanälchen. Spermatozyten sind reichlich vorhanden, ihr Chromatinnetz ist sehr ungleichmäßig, oft zusammengeklumpt, stellenweise auch im Zerfall begriffen. Die Zahl der Spermatogonien ist deutlich verringert, oft sitzen die Spermatozyten direkt der Basalmembran auf. Vereinzelt sieht man an den Spermatogonien Vakuolenbildung im Protoplasma und pyknotische Verdichtung der Kerne. Das Lumen der Kanälchen ist weit, die inneren Zellagen fehlen vollständig. Im Lumen finden sich öfter Schollen von der Form und Größe einer Zelle mit ziemlich intensiv gefärbter Grundsubstanz und Einlagerung von rundlichen Körperchen, die intensiv Kernfarbe annehmen. Ihre Zahl meist 3—4 in den Schollen. Die Sertolischen Zellen und die Hodenzwischenzellen sind unbeschädigt und nicht vermehrt. Ebenso das interkanalikuläre Bindegewebe unverändert. Die Gefäße zeigen starke Blutfüllung, ihre Wand ist ohne Veränderungen. Das Nebenhodenepithel ist gut erhalten, die meisten Nebenhoden-

kanälchen sind leer, nur in einigen finden sich nekrotische Zelltrümmer. Nirgends Spermatozoen.

Kaninchen Nr. 8. Gewicht 3770 g. Vom 16. 3. 14 bis 7. 4. 14 täglich intravenöse Enzytolinjektionen. Beginnend mit 5 ccm 2%-Lösung bis zu 10 ccm 2,5%-Lösung. Im ganzen 22 Injektionen mit zusammen 4,35 g Reinsubstanz. Am 11. 4. 14 starb das Tier, nachdem es auch in den letzten Tagen einen schwerkranken Eindruck gemacht hatte. Das Gewicht betrug noch 3410 g.

Sektionsbefund: An der Lunge beide Oberlappen pneumonisch infiltriert. Uterus stark hyperämisch, die Schleimhaut aufgelockert. Das Cavum uteri leer. Die Nebennieren erscheinen etwas vergrößert. Die übrigen Organe ohne makroskopischen Befund, insbesondere an den Ovarien makroskopisch keine Veränderungen.

Mikroskopische Untersuchung:

Nieren: Blutreich sonst o. B.

Nebennieren o. B.

Uterus: Die Schleimhaut ist hyperämisch und aufgelockert. Die Gefäße zeigen starke Blutfüllung, stellenweise finden sich kleine Blutungen. Die Gefäßwände und das Uterusepithel sind unverändert.

Ovarium: Keimepithel intakt. An den Primordialeiern und Primärfollikeln keine sicheren Veränderungen. Vielleicht ist in einer größeren Anzahl Primordialeier als in normalen Schnitten der Keimfleck nicht sichtbar, oder schlechter gefärbt. In den meisten Graaf'schen Follikeln, wenn die Eier überhaupt noch vorhanden sind, ist an ihnen das Keimbläschen und der Keimfleck verschwunden. Die Eier bestehen aus einer diffusen, blaßgefärbten, leichtgekörnten Masse. In der Mitte ist in den Scharlachrot-Präparaten Verfettung erkennbar. Bei den stärker zerfallenden Follikeln zeigt das Follikelepithel reichlichen Kernzerfall und Kernwandsprossung. Die Epithelien sind gequollen

und mit kleinsten Fettpartikelchen beladen. In der Mitte der Follikel finden sich dann nekrotische Massen mit Kerntrümmern und in einzelnen Follikeln noch das nekrotische Ei. Außerdem finden sich viele atretische Follikel. Das Stroma und die Luteinzellen lassen keine Veränderungen erkennen, ebensowenig wie die Wandung der stark blutgefüllten Gefäße. Ein Corpus luteum ist nicht vorhanden, das Ovarium jedoch sehr reich an Luteinzellen.

Kaninchen Nr. 9. Gewicht 1860 g. Am 3. 4. 14, 4. 4. und 5. 4. wurden je 10 ccm 5%-Enzytollösung subkutan injiziert. Am 6. 4. und 7. 4. je 10 ccm 6%-Enzytollösung. In den letzten Tagen machte das Tier einen kranken Eindruck, am 8. 4. 14 starb es. Das Gewicht betrug noch 1780 g. Es waren im ganzen 2,7 g Reinsubstanz injiziert worden.

Sektionsbefund. An den Lungen beide Oberlappen pneumonisch infiltriert. In der Bauchhöhle Cysticerken. Die Hoden sind bedeutend verkleinert, im übrigen wie alle anderen Organe ohne makroskopische Veränderungen.

Mikroskopische Untersuchung:

Hoden: Die Hodenkanälchen sind in beiden Hoden stark verkleinert. Der eine Hoden zeigt stärkere Schädigung als der andere. Die Spermatogenese ist in beiden Hoden völlig unterbrochen. Nirgends sind mehr Spermatozoen oder Spermatiden zu finden. In dem einen Hoden finden sich noch Spermatozyten, die zum größten Teil Kernzerfall zeigen, zum geringeren Teil pyknotische Verdichtung des Chromatingerüstes und Vakuolenbildung im Protoplasma. In der nächsten Schicht nach der Basalmembran zu finden sich noch zahlreiche Spermatogonien, deren Chromationgerüst pyknotisch verdichtet und verklumpt ist. Auch ihr Protroplasma zeigt starke Vakuolenbildung. Die Sertolischen Zellen sind gewuchert und sitzen in einzelnen Kanälchen in einer ununterbrochenen Reihe der Basalmembran auf, in anderen Kanälchen finden sich unter ihnen noch pyknotische Spermatogonien. Ihre Kerne sind blaß und

rund, ihre Zellgrenzen von mehr viereckiger Gestalt. In dem anderen Hoden finden sich nur noch ganz vereinzelt zerfallende Spermatozyten und auch nur wenig pyknotische Spermatogonien mit Vakuolenbildung im Protoplasma. Ob es sich bei diesen Zellen noch um pyknotische Spermatogonien mit starker Vakuolenbildung im Protoplasma handelt, oder um ebenso veränderte Spermatozyten, läßt sich nicht mit Sicherheit entscheiden, da beide Zellarten durch die Degeneration dieselbe Größe besitzen. Die Sertolischen Zellen sind bedeutend zahlreicher als in dem anderen Hoden, von derselben Beschaffenheit. Sie sitzen in ein bis zwei Zellagen der Basalmembran auf, nur noch selten unter ihnen pyknotische Spermatogonien, bezw. Spermatozyten. In den Kanälchen beider Hoden findet sich meist keine Lumenbildung; ist eine solche vorhanden, so finden sich in ihr Zelltrümmer und zerfallende Spermatozyten und Spermatogonien, darunter auch größere homogene, glasige Protoplasmaschollen. Riesenzellen sind nirgends vorhanden. Das interkanalikuläre Bindegewebe ist unverändert, die Zwischenzellen sind ohne Schädigungen und stellenweise vermehrt. Die Wand der Gefäße im Rete vasculosum testis ist im Verhältnis zum Lumen sehr dick. Das Epithel beider Nebenhoden ist ohne erkennbare Schädigung, die Kanälchen des einen Nebenhodens sind leer, in einzelnen des anderen neben Zelltrümmern und homogenen Protoplasmamassen noch vereinzelte, schlecht färbbare Spermatozoen.

Haut (24 Stunden nach der Injektion entnommen): Das Epithel, die Subkutis und die Muskulatur sind nekrotisch. Keine Schweiß- und Talgdrüsen sowie Haare mehr sichtbar. Die Blutgefäße sind strotzend mit zerfallenen Blutkörperchen gefüllt.

Kaninchen Nr. 10. Gewicht 3020 g. Vom 16. 4. 14 bis 30. 4. 14 13 subkutane Injektionen von je 10 ccm 5%-Enzytollösung. In der Nacht vom 30. 4. zum 1. 5. starb das Tier, das vorher schon einen kranken Eindruck gemacht hatte. Gewicht

2670 g. Es waren im ganzen 6,5 g Reinsubstanz injiziert worden.

Sektionsbefund: An der Lunge beide Oberlappen und der rechte Mittellappen pneumonisch infiltriert. An den inneren Organen keine mikroskopischen Veränderungen, die Hoden waren nicht merklich verkleinert.

Mikroskopische Untersuchung:

Nieren: An einzelnen Stellen der Rinde kleine Blutungen im Nierengewebe, sonst kein pathologischer Befund.

Nebennieren o. B.

Milz: Stärkere Blutfüllung. Die Milzfollikel erscheinen in der Mitte aufgehellt. In der Pulpa finden sich öfter protoplasmareiche, polygonale Zellen mit Pigmentkörnchen (Eisen?) beladen. Kernzerfall ist nirgends zu sehen.

Hoden: Die Größe der einzelnen Kanälchen ist nicht wesentlich verändert. Nur in vereinzelten Kanälchen sind noch Spermatozoen zu finden. Spermatiden sind sehr reichlich vorhanden, während die Zahl der Spermatozyten deutlich verringert ist. Der größte Teil der Spermatiden ist nekrotisch. Die Spermatozyten sind zum Teil desquamiert und aus ihrem Zellverbande gelöst, öfter sind Spermatozytenkerne im Zerfall zu sehen. Soweit in den Kanälchen noch Spermatogonien vorhanden sind, ist auch an vielen von ihnen Kernzerfall zu sehen. In zahlreichen Kanälchen finden sich keine Spermatogonien mehr, sondern die Spermatozyten sitzen direkt der Basalmembran auf. Riesenzellbildung ist nirgends zu sehen. Das Lumen der Kanälchen wird von nekrotischen Zellen und zahlreichen Spermatiden ausgefüllt. Die Sertolischen Zellen und die Hodenzwischenzellen lassen keinerlei Störungen erkennen, ihre Zahl ist nicht vermehrt. Ebenso ist das interkanalikuläre Bindegewebe unverändert. Die Gefäße zeigen starke Blutfüllung, ihre Wand ohne Schädigung. Das Nebenhodenepithel ist intakt, in den Kanälchen finden sich keine Spermatozoen mehr, sondern nur noch Spermatiden und Spermatozyten.

Kaninchen Nr. 11. Gravid. Gewicht 4570 g. Am 27. 4. 14. und 28. 4. 14. wurden je 10 ccm 5%-Enzytollösung subkutan injiziert. Am 29. 4. wurde das Tier mit Chloroform getötet. Gewicht 4470 g. Es waren 1,0 g Reinsubstanz injiziert worden.

Sektionsbefund: Im Uterus finden sich 6 noch lebende Foeten. Die inneren Organe sind ohne makroskopische Veränderungen.

Mikroskopische Untersuchung:

Nieren o. B.

Nebennieren o. B.

Milz: Blutreich, viele kleinere Blutungen; die Trabekel erscheinen etwas verdickt. Reichliche Pigmentablagerungen in der Pulpa. Die Milzknötchen, die frei von Pigment sind, erscheinen in der Mitte aufgehellt und zellarm.

Ovarien: Das Keimepithel, die Primordialeier und Primär-Follikel sind intakt. Neben gut erhaltenen Graaf'schen Follikeln finden sich auch solche, in denen das Ei fehlt. Das Follikel-Epithel ist in diesen Follikeln aufgequollen, die Epithelien teilweise desquamiert. In den inneren Lagen des Epithels sieht man an den Kernen Zerfall, Kernwandsprossung, teilweise auch pyknotische Verdichtung. Teilweise sind die Epithelien völlig nekrotisch und nur noch am Umriß erkennbar. In den Scharlachrot-Präparaten sieht man in den degenerierten Zellen reichliche kleinste Fettröpfchen eingelagert. Atretische Follikel sind kaum vorhanden. In beiden Ovarien zahlreiche größere Corpora lutea ohne sichtbare Veränderungen. Ebenso ist das Ovarialstroma unverändert. Das ganze Ovarium ist stark hyperämisch, die Gefäßwände sind nicht geschädigt, es finden sich nirgends Blutungen.

Kaninchen Nr. 12. Gravid. Gewicht 3290 g. Am 27. 4. 14. in Behandlung genommen, wurden zuerst 3 Injektionen von je

10 ccm 1%-Enzytollösung intravenös vorgenommen. Sodann vom 30. 4. ab bis 9. 5. täglich eine subkutane Injektion von je 10 ccm 5%- und 6%-Enzytollösung. Am 11. 5. 14. wurde das Tier getötet. Gewicht 3080 g. Im ganzen waren 6,2 g Reinsubstanz injiziert worden.

Sektionsbefund: Die inneren Organe sind ohne makroskopische Veränderungen, nur die Milz erscheint etwas vergrößert. Der Uterus ist leer, die Schleimhaut aufgelockert, auf ihr geronnenes Blut.

Mikroskopische Untersuchung:

Nieren: Außer geringem Oedem keine pathologischen Veränderungen.

Nebennieren o. B.

Milz: Ältere ausgedehnte Blutung mit Bildung vom Blutpigment, das zum Teil die Eisenreaktion gibt. Pulpa und Follikel sind intakt, kein Kernzerfall.

Knochenmark: Ohne gröbere Veränderungen, alle Zellarten sind vorhanden.

Uterus: Die Schleimhaut ist sehr stark aufgelockert, die Drüsen sind nicht verändert. Gefäße finden sich sehr reichlich und sind stark blutgefüllt. In der Schleimhaut, besonders in den oberen Schichten Haemorrhagien.

Ovarium: Das Keimepithel ist intakt, ebenso die Primordialeier und die Primär-Follikel. Die Zahl der Primär-Follikel ist ebenso wie die der Graaf'schen Follikel gering. Das Follikelepithel ist intakt, ebenso wie die meisten Eier. Nirgends Kernzerfall oder sonstige Degenerationszeichen. In beiden Ovarien mehrere Corpora lutea ohne sichtbare Veränderungen. Das Stroma ist unverändert, ebenso wie die Wandung der stark blutgefüllten Gefäße.

Kaninchen Nr. 13. Sehr junges Tier, Gewicht 870 g. Am 29. 4. 14 in Behandlung genommen, wurden bis zum 8. 5. 14 9 subkutane Injektionen von je 4 ccm 5%-Enzytollösung

vorgenommen. Am 9. 5. früh ist das Tier kurz vor dem Exitus und wird deshalb mit Chloroform getötet. Es waren im ganzen 1,8 g Reinsubstanz injiziert worden. Gewicht beim Tode 700 g.

Sektionsbefund: Die inneren Organe sind ohne pathologischen Befund. Cysticerken in der Bauchhöhle. Die Ovarien sind sehr klein.

Mikroskopische Untersuchung:

Nieren o. B.

Nebennieren o. B.

Milz o. B.

Ovarien: Keimepithelien intakt, unzählige Primordialeier. Im größten Teil derselben das Ei mit dem Keimbläschen und Keimfleck gut erhalten. Primärfollikel zahlreich, mit völlig intaktem Epithel und Ei. Keine Graafschen Follikel, keine atretischen Follikel. Die Gefäße stark blutgefüllt. Ihre Wand ebenso wie das Ovarialstroma ohne Veränderung.

Kaninchen Nr. 14. Sehr junges Tier, Gewicht 990 g. Am 29. 4. 14 in Behandlung genommen, wurden bis 9. 5. 14 10 subkutane Injektionen von je 2 ccm 10%-Enzytollösung gemacht. Am 15. 5. 14 starb das Tier. Es waren im ganzen 2,0 g Reinsubstanz injiziert worden. Gewicht beim Tode 790 g.

Sektionsbefund: Die Ovarien klein, sonst alle Organe ohne pathologische Veränderungen.

Mikroskopische Untersuchung:

Nieren: Starke Hyperämie, sonst o. B.

Nebennieren o. B.

Milz: Sehr blutreich, größere Blutung im Pulpagewebe. Vermehrte Pigmentablagerung. In der Pulpa stellenweise Kernzerfall und pyknotische Verdichtung der Kerne. Außerdem große, plasmareiche Zellen, die mit Kerntrümmern beladen sind. Die Milzknötchen sind ohne Veränderung.

Knochenmark: Zellarm, sehr blutreich, kein Kernzerfall.

Ovarium: Keimepithel, Primordialeier und Primärfollikel intakt. Keine Graafschen Follikel, kein Corpus luteum, keine Luteinzellen. Das Stroma ist ebenso wie die Wandung der Blutgefäße ohne Veränderung.

Kaninchen Nr. 15. Gewicht 2520 g. Am 14. 5. 14 in Behandlung genommen, wurden bis 26. 5. 14 10 subkutane Injektionen von je 10 ccm 6%-Enzytollösung gemacht. Am 5. 6. 14 wurde der linke Hoden entfernt, am 16. 6. 14 starb das Tier. Gewicht 2440 g. Im ganzen waren 6,0 g Reinsubstanz injiziert worden. Der exstirpierte Hoden war nicht merklich verkleinert.

Sektionsbefund: An den Organen keine makroskopisch sichtbaren Veränderungen. Der noch zurückgebliebene Hoden ist kleiner als der exstirpierte.

Mikroskopische Untersuchung:

Nieren o. V.

Nebennieren o. V.

Milz: Zellarm, in der Pulpa vereinzelter Kernzerfall.

Hoden: 1. Der exstirpierte: Die einzelnen Hodenkanälchen erscheinen nicht verkleinert. Die Spermatogenese erscheint nicht wesentlich gestört. In sehr vielen Kanälchen sind Spermatozoen zu finden, der größte Teil von ihnen erscheint jedoch auffallend hell, von glasigem Aussehen und enthält kein Chromatin mehr. Nur in vereinzelten Kanälchen nehmen sie noch gut den Kernfarbstoff an. Die Zahl der Spermatiden ist nicht vermehrt, ein größerer Teil derselben ist nekrotisch, ein anderer Teil nimmt nur schlecht den Kernfarbstoff an. Der größte Teil des Kanälchenepithels besteht aus Spermatozyten, die Spermatogonien treten ganz in den Hintergrund. Die Spermatozyten erscheinen teilweise gequollen, teilweise zeigen sie Kernzerfall. Öfter finden sich unter ihnen Zellen von derselben Größe mit hyperchromatischen Kerntrümmern. Die Spermatogonien sitzen in höchstens einer Reihe der Basalmembran

auf, sehr viele unter ihnen zeigen geringe Vakuolenbildung im Protoplasma. In den Kanälchen nach dem Rand des Hodens zu, findet sich stärkere Lumenbildung. In der Kanälchenmitte finden sich neben den oben beschriebenen Spermatozoenhüllen nekrotische Spermatiden, größere homogene Protoplasmaschollen und desquamierte Spermatozyten. Im Scharlachrot-Präparat sind in der Kanälchenmitte kleinste Fettröpfchen diffus zerstreut, nur zum geringeren Teil den Spermatozoenhüllen an- oder eingelagert. Das interkanalikuläre Bindegewebe, Sertoli- und Hodenzwischenzellen sind ohne Veränderungen und nicht vermehrt. Die Gefäße zeigen reichliche Btutfüllung, ihre Wand ist unverändert.

2. Hoden: Die Kanälchen erscheinen gegen die des exstirpierten Hodens verkleinert. Die Spermatogenese erscheint bedeutend stärker gestört. Wo Spermatozoen noch vorhanden sind, enthalten sie kein Chromatin mehr und sind von glasigem Aussehen. In vereinzelten Kanälchen finden sich keine ausentwickelten Spermatozoen mehr, sondern nur Zwischenstufen zwischen Spermatiden und Spermatozoenköpfen, die meist gut färbbar sind. Es finden sich auffallend viel Spermatiden in den Kanälchen, unter ihnen viele, die nekrotisch oder nur teilweise färbbar sind. Die Zahl der Spermatozyten ist bedeutend geringer als in dem exstirpierten Hoden. Sie erscheinen auch hier oft gequollen oder im Zerfall. Auch hier öfter Zellen von der Größe der Spermatozyten mit dunkelfärbbarem Protoplasma und zahlreichen hyperchromatischen Kerntrümmern. Die nur in geringer Zahl vorhandenen Spermatogonien sind zum weitaus größten Teil gut erhalten und zeigen nur seltene Vakuolenbildung im Protoplasma oder pyknotische Verklumpung des Chromatingerüstes. Echte Riesenzellen sind nicht vorhanden. Lumenbildung fehlt in den meisten Kanälchen. In der Kanälchenmitte finden sich öfter größere homogene Protoplasmaschollen ohne Kern oder Kerntrümmer. Das interkanalikuläre Gewebe, die Sertoli- und Zwischenzellen sind unverändert und nicht vermehrt. Im

interkanalikulären Gewebe im Scharlachrot-Präparat vermehrte kleinste Fettröpfchen. Die Gefäße zeigen starke Blutfüllung, ihre Wand ist unverändert. Im Nebenhoden sind die meisten Kanälchen leer. In einigen finden sich chromatinlose Spermatozoen und eine große Menge Spermatiden, untermischt mit nekrotischem Zellmaterial und vereinzelt homogene Protoplasmaschollen oder ein Spermatozyt. Das Nebenhodenepithel ist intakt.

Kaninchen Nr. 16. Gewicht 2560 g. Am 14. 5. 14 in Behandlung genommen, wurden bis 19. 5. 14 6 subkutane Enzytolinjektionen von je 10 ccm 6%-Lösung vorgenommen. Am 25. 5. 14 wurde der rechte Hoden exstirpiert. Der noch zurückgebliebene Hoden war bereits am 2. 6. als deutlich verkleinert zu fühlen. Am 5. 6. wurde das Tier mit Chloroform getötet. Gewicht 2320 g. Es waren demnach im ganzen 3,6 g Reinsubstanz injiziert worden.

Sektionsbefund: Unter der Haut des rechten Unterschenkels ein Abszess, der stinkenden Eiter enthält. Im Ausstrich Diplokokken. An den inneren Organen keine makroskopischen Veränderungen. Der noch zurückgebliebene Hoden ist gegen den exstirpierten deutlich verkleinert.

Mikroskopische Untersuchung:

Nieren o. V.

Nebennieren o. V.

Milz: Viele Milzfollikel, die Pulpa unregelmäßig, stellenweise verdichtet, stellenweise gelichtet. Nur wenig Pigment, vereinzelt Zerfall von Pulpazellkernen.

Lymphdrüse o. V., kein Kernzerfall.

Hoden: 1. Der exstirpierte: Die einzelnen Kanälchen erscheinen nicht wesentlich verkleinert. Spermatozoen oder Spermatozoenköpfe finden sich noch in vielen Kanälchen, sehen aber meist glasig aus und enthalten kein Chromatin mehr. Nur selten findet man noch gut färbbare Spermatozoen. Die Zahl

der Spermatiden ist verringert; sie sind öfter nur teilweise färbbar. Spermatozyten sind reichlich vorhanden, weniger Spermatogonien. Die Spermatozyten erscheinen zum Teil gequollen, Vakuolenbildung in ihrem Protoplasma selten. An den noch vorhandenen Spermatogonien sind keine Veränderungen zu sehen. Es finden sich sehr viele Riesenzellen, die teils in der Spermatozytenschicht liegen, teils im Kanälchenlumen. Sie haben die doppelte bis vierfache Größe der Spermatozyten und enthalten eine größere oder kleinere Anzahl Kerne, die wie Spermatidenkerne aussehen. Die Kerne liegen in den Zellen teils randständig, teils in der Zelle zerstreut. Eine große Anzahl der Kanälchen zeigt stärkere Lumenbildung. Das Lumen meist leer, in einzelnen nekrotische Spermatiden, Riesenzellen, Protoplasmaschollen oder desquamierte Spermatozyten. Das interkanalikuläre Bindegewebe ist unverändert und läßt ebenso wie die Sertolischen und Hodenzwischenzellen keine Schädigungen erkennen. Die Zwischenzellen sind stellenweise vermehrt. Die Gefäße zeigen vermehrte Blutfüllung, ihre Wandung ist unverändert. Die Nebenhoden-Kanälchen sind meist leer. In einigen finden sich Spermatiden, nur selten Spermatozoen oder Riesenzellen. Das Epithel ist unverändert.

2. Hoden: Die einzelnen Kanälchen sind gegen die des exstirpierten Hodens deutlich verkleinert. Die Spermatogenese ist völlig unterbrochen. Nirgends finden sich mehr Spermatozoen, auch kaum noch Spermatiden. Der Hoden ist an spezifischen Epithelzellen bedeutend ärmer, als der exstirpierte Hoden. Es finden sich vorwiegend Spermatozyten und nur wenig Spermatogonien. Die Spermatozyten zeigen stärkere Degenerationserscheinungen, bestehend in pyknotischer Verdichtung der Kerne oder Kernzerfall, Aufquellung und stärkere Vakuolenbildung in ihrem Protoplasma. An den noch vorhandenen Spermatogonien sind keine Schädigungen sichtbar. Nirgends Riesenzellen. In den Kanälchen starke Lumenbildung. Das Lumen meist leer, in anderen ein gitterartiges Faserwerk, in das desquamierte

Spermatozyten eingelagert sind. In den Scharlachrot-Präparaten sieht man vermehrte feinste Fetttröpfchen in dem interkanalikulären Bindegewebe und den der Basalmembran aufsitzenden Zellagen. An den Kernen der Zellen des interkanalikulären Gewebes sind keine Schädigungen zu sehen, ebenso nicht an den Zwischenzellen, die stellenweise vermehrt sind. Ebenso sind die Kerne der Sertolischen Zellen unverändert. Diese Zellen bilden in vielen Kanälchen eine zusammenhängende, der Basalmembran aufsitzende Zellreihe. Ihre großen blassen Kerne erscheinen längsoval bis rund. Nach der Kanälchenmitte zu finden sich dann die degenerierten Spermatozyten mit Kernzerfall oder pyknotischer Kernverdichtung und starker Vakuolenbildung im Protoplasma. In anderen Kanälchen erscheinen die Sertolizellen weniger zahlreich, ihre Reihe ist von Spermatozyten bezw. Spermatogonien unterbrochen. Die Gefäße zeigen vermehrte Blutfüllung, ihre Wand ist unverändert. Das Nebenhodenepithel ist unverändert, in den Nebenhodenkanälchen nur nekrotisches Zellmaterial (Spermatiden?).

Kaninchen Nr. 17. Gewicht 2120 g. Am 14. 5. 14 in Behandlung genommen, wurden fast täglich je 10 ccm 6%-Enzytollösung subkutan injiziert. Im ganzen bis 26. 5. 14 10 Injektionen, also 6,0 g Reinsubstanz. Am 5. 6. 14 starb das Tier. Gewicht beim Tode 1470 g.

Sektionsbefund: An beiden Hinterschenkeln an den Injektionsstellen Abszesse, die fibrinösen stinkenden Eiter enthalten. Im Ausstrich keine Bakterien. Im Herzbeutel größere Menge seröser Flüssigkeit, auf dem visceralen Pericardblatt Fibrinablagerungen, die teilweise schon in Organisation begriffen sind. Die übrigen inneren Organe erscheinen ohne makroskopische Veränderungen, von den Ovarien das eine kleiner als das andere.

Mikroskopische Untersuchung:

Nieren: Vermehrte Blutfüllung, sonst o. V.

Nebennieren ebenso.

Milz: Die Trabekel verdickt, die Milzfollikel ohne Veränderungen. In der Pulpa großer Pigmentreichtum, vermehrte Blutfüllung. An den Pulpazellkernen ist öfter Zerfall oder Zusammenklumpung mit Hyperchromasie zu sehen. Außerdem öfter große, protoplasmareiche polygonale Zellen mit Kerntrümmern beladen.

Lymphdrüse: Massenhafte Leukozyten, kein Kernzerfall.

Ovarium: In beiden Ovarien reichlich Primordialeier und Primärfollikel, an denen ebenso wie am Keimepithel keine Schädigungen zu erkennen sind. In dem größeren Ovar kein einziger guterhaltener Graaf'scher Follikel. Es finden sich Follikel, in denen das Ei fehlt, an Stelle des Follikelepithels unregelmäßig angeordnete bindegewebsartige Zellen und Verdickung der Theca folliculi externa. Zahlreiche atretische Follikel und Übergangsstadien. In dem kleineren Ovar findet man in einigen atretisierenden Follikeln noch Flüssigkeitsreste mit nekrotischen Zellen und Kerntrümmern in der Flüssigkeit. In dem größeren Ovar sehr viel Luteinzellen, ohne sichtbare Veränderungen. In dem kleineren Ovar keine Luteinzellen. Die Ovarien sind hyperämisch, die Gefäßwände sind unverändert. Keine Blutungen, das Stroma ohne Schädigung.

Kaninchen Nr. 18. Gewicht 2620 g. Am 27. 5. 14 in Behandlung genommen, wurden fast täglich je 10 ccm 6%-Enzytollösung subkutan injiziert. Im ganzen bis 6. 6. 14. 8 Injektionen, also 4,8 g Reinsubstanz. Am 13. 7. starb das Tier. Gewicht 2470 g.

Sektionsbefund: Die inneren Organe ohne makroskopische Veränderungen, die Hoden beide gleichmäßig ziemlich beträchtlich verkleinert.

Mikroskopische Untersuchung:

Nieren o. V.

Nebennieren o. V.

Milz: Sehr blutreich, in der Pulpa an verschiedenen Stellen kleine Blutungen. Die Milzknötchen sind ohne Veränderungen. Geringe Pigmentablagerung in der Pulpa, vereinzelt zerfallende Kerne und vakuolisierte Zellen sichtbar, ganz vereinzelt Riesenzellen.

Hoden: Der eine Hoden zeigt stärkere Degenerationserscheinungen als der andere.

1. Der leichter geschädigte Hoden: Die Größe der einzelnen Kanälchen erscheint verringert. Die Spermatogenese ist in allen Kanälchen unterbrochen. Spermatozoen sind nirgends mehr zu sehen, ebenso keine Spermatiden. Spermatozyten sind in großer Anzahl vorhanden und zeigen Degenerationserscheinungen, bestehend in Aufquellung der Kerne, Kernzerfall, nur teilweise Färbbarkeit der Kerne, nur selten pyknotische Kernverdichtung. In dem Protoplasma der Spermatozyten sieht man starke Vakuolenbildung. Vereinzelt sieht man auch große Zellen mit zwei zerfallenden Spermatozytenkernen, ohne daß am Protoplasma Teilungserscheinungen zu erkennen sind. Die Zahl der Spermatogonien tritt gegen die der Spermatozyten in den Hintergrund. Wo Spermatogonien noch vorhanden sind, sind an ihren Kernen keine Veränderungen zu erkennen, an ihrem Protoplasma jedoch sieht man Vakuolenbildung. Nur in vereinzelten Kanälchen ist die Zahl der Spermatogonien größer und überwiegt dann die der Spermatozyten. Zwischen den Kanälchenepithelien sieht man im Scharlachrot-Präparat vermehrte feinste Fettröpfchen, am ausgesprochendsten zwischen den der Basalmembran aufsitzenden Zellreihen. Lumenbildung ist in den meisten Kanälchen nicht ausgesprochen. Die vermehrten Spermatozyten nehmen den größten Teil der Kanälchen ein. Nach der Mitte zu finden sich dann neben größeren homogenen Protoplasmaschollen, nekrotischen Zellen und Zelltrümmern sehr viele Riesenzellen mit einer mehr oder weniger großen Zahl spermatidenähnlicher Kerne. In ihrem Protoplasma findet man öfter feinste Fettröpfchen. Die Sertolischen Zellen lassen

keine Schädigung erkennen. In einzelnen Kanälchen sind sie vermehrt. Man findet sie in einer größeren oder kleineren einschichtigen Zellage der Basalmembran aufsitzen. Auch die Hodenzwischenzellen sind stellenweise vermehrt, jedoch ebenso wie das interkanalikuläre Bindegewebe ohne erkennbare Schädigung. Die Gefäße zeigen reichliche Blutfüllung, ihre Wandung ist unverändert. Am Nebenhodenepithel sieht man stärkere Fettablagerung im Protoplasma und Quellung der Epithelkerne. Der Flimmerbesatz ist teilweise zerstört. Die meisten Kanälchen sind leer in einigen findet sich nekrotisches Zellmaterial.

2. Der stärker geschädigte Hoden: Auch hier scheinen die einzelnen Kanälchen verkleinert, vielleicht noch stärker als in dem ersten Hoden. Auch hier in keinem Kanälchen mehr Spermatozoen oder Spermatiden. In den einzelnen Kanälchen finden sich bedeutend weniger spezifische Hodenepithelzellen als in dem voher beschriebenen, hauptsächlich dadurch bedingt, daß bedeutend weniger Spermatozyten vorhanden sind. Ihre Kerne zeigen in diesem Hoden durchschnittlich weniger Zerfallerscheinungen, sondern mehr pyknotische Verdichtung. In ihrem Protoplasma sieht man starke Vakuolenbildung. Auch im Protoplasma der Spermatogonien starke Vakuolenbilbung, so daß ihr Zelleib meist die Größe der Spermatozytenzellen hat. Meist sind die pynotischen Spermatozyten und die Spermatogonien überhaupt nicht zu differenzieren. Zwischen den einzelnen Epithelzellen findet sich noch stärkere Ablagerung von feinsten Fettröpfchen als in dem anderen Hoden. Die Lumenbildung in den Kanälchen ist stärker ausgesprochen als in dem anderen Hoden. Das Lumen ist teils leer, teils von homogenem Faserwerk ausgefüllt, das nekrotische Zellen und vereinzelt auch Riesenzellen mit spermatidenähnlichen Kernen einschließt. Die Riesenzellen im Gegensatz zum anderen Hoden selten. Ebenso selten die homogenen Protoplasmaschollen. An den Sertolischen Zellen ist keine Schädigung zu erkennen, sie sind bedeutend stärker vermehrt, als in dem anderen Hoden

und bilden oft eine ein- oder zweischichtige, zusammenhängende der Balsamembran aufsitzende Zellreihen. Nach der Kanälchenmitte zu finden sich dann pyknotische Spermatozyten oder vakuolisierte Spermatogonien oder vereinzelt auch zerfallende Spermatozyten. Ebenso sind die Hodenzwischenzellen stärker vermehrt, als in den anderen Hoden, jedoch auch wie das interkanalikuläre Bindegewebe ohne erkennbare Schädigung. Die Gefäße sind blutreich, ihre Wandung erscheint verdickt. Im Nebenhoden auch hier stärkere Verfettung der Epithelzellen und Schädigung des Flimmerbesatzes. In den Nebenhodenkanälchen nekrotische Zelltrümmer und sehr viele Zellen von der Größe der Spermatozyten mit hyperchromatischen Kerntrümmern. Keine Riesenzellen. In einzelnen Kanälchen schließt eine homogene Flüssigkeit diese Zellen ein.

Kaninchen Nr. 19. Gewicht 2820 g. Am 27. 5. 14 in Behandlung genommen, wurden fast täglich je 10 ccm 6%-Enzytollösung subkutan injiziert. Im ganzen bis 6. 6. 14 8 Injektionen, also 4,8 g Reinsubstanz. Am 8. 6. 14 starb das Tier. Gewicht 2520 g.

Sektionsbefund: An den Injektionsstellen hochgradige Nekrose im subkutanen Gewebe. Die inneren Organe ohne makroskopische Veränderungen. Die Hoden erscheinen nicht verkleinert.

Mikroskopische Untersuchung:

Nieren: Blutreich, sonst o. V.

Nebennieren: ebenso.

Milz: Sehr blutreich, an den Gefäßen keine Veränderungen. Die Milzfollikel sind klein und erscheinen gelichtet, die Trabekel erscheinen verdickt. Auch die Pulpa ist zellarm und zeigt vermehrte Pigmentablagerung. In der Pulpa sieht man deutlichen Kernzerfall und Kernwandsprossung. Im Protoplasma der Zellen Vakuolenbildung. Öfter finden sich auch große protoplasmareiche Zellen mit Kerntrümmern beladen.

Hoden: Die Größe der Kanälchen erscheint nicht verringert. Die Spermatogenese ist nicht wesentlich gestört. In den meisten Kanälchen sind noch Spermatozoen, aber der größte Teil von ihnen enthält kein Chromatin mehr, es findet sich nur noch eine glasig aussehende Hülle, Spermatiden sind zahlreich vorhanden, aber zum überwiegenden Teil sind sie nekrotisch. An den Spermatozyten sieht man öfter Kernzerfall oder pyknotische Verdichtung der Kerne, jedoch keine Vakuolenbildung im Protoplasma. An den Spermatogonien sind keine sichtbaren Veränderungen. Lumenbildung ist in den Kanälchen nicht vorhanden, in der Kanälchenmitte Spermatozoen und nekrotische Spermatiden, im Scharlachrot-Präparat vermehrte feinste Fettröpfchen. Keine Riesenzellbildung. Die Sertolischen Zellen sind ebenso wie die Hodenzwischenzellen und das interkanalikuläre Bindegewebe ohne erkennbare Schädigung und nicht vermehrt. Auch die Wandung der vermehrte Blutfüllung zeigenden Gefäße ist unverändert. Das Nebenhodenepithel ist intakt, in den Nebenhodenkanälchen Spermatozoen und zum größten Teil gut erhaltene und färbbare Spermatiden, unter ihnen auch vereinzelt Spermatozyten.

Kaninchen Nr. 20. Gewicht 2320 g. Am 14. 7. 14 in Behandlung genommen, wurden täglich bis 23. 7. 14 je 10 ccm 6%-Enzytollösung subkutan injiziert. Im ganzen 9 Injektionen, also 5,4 g Reinsubstanz. Am 27. 7. 14 starb das Tier. Gewicht 2170 g.

Sektionsbefund: An den Injektionsstellen Abszesse mit stinkendem fibrinösem Eiter. Die inneren Organe sind ohne makroskopische Veränderungen, die Hoden beiderseits gleichmäßig beträchtlich verkleinert.

Mikroskopische Untersuchung:

Nieren: Die Gefäße zeigen vermehrte Blutfüllung. In der Rinde stellenweise kleine Blutungen und Ablagerung von Pigment, das die Berliner Blaureaktion nicht gibt. Die Glomeruli

und die Epithelien ohne Veränderungen, insbesondere nirgends Entzündungserscheinungen.

Nebennieren: Starker Blutreichtum, kleine Blutungen in die Marksubstanz.

Milz: Vermehrte Bluttfüllung, zahlreiche kleine Blutungen in der Pulpa. Milzfollikel erscheinen kleiner als in normalen Präparaten und zellärmer, sonst ohne Veränderungen, weder in den Follikeln noch in der Pulpa Kernzerfall zu sehen. Die beiden Hoden zeigen verschiedene starke Veränderungen.

1. Der leichter geschädigte Hoden: Die einzelnen Kanälchen erscheinen deutlich verkleinert gegen die normaler Hoden. Die Spermatogenese ist völlig gestört. In einzelnen Kanälchen sind noch nekrotische, kaum färbbare und nur an ihren Umrißen zu erkennende Spermatiden. Spermatozyten und Spermatogonien sind reichlich vorhanden, die Zahl der Spermatozyten überwiegend. Sie zeigen Desquamation und Aufquellung, ihre Kerne durchschnittlich gut erhalten. Nur in einzelnen Kanälchen sieht man Spermatozyten Kernzerfall. Im Protoplasma keine Vakuolenbildung. Stärkere Vakuolenbildung findet sich im Protoplasma der Spermatogonien, deren Kerne jedoch keine Schädigung erkennen lassen. Sehr viele Kanälchen zeigen Lumenbildung, das Lumen leer oder in anderen Kanälchen von nekrotischen Zellen, hauptsächlich Spermatiden angefüllt. Keine Riesenzellbildung. Im Scharlachrot-Präparat geringe Fettablagerung zwischen den der Basalmembran aufsitzenden Epithelzellen. An den Sertolischen Zellen sind keine Schädigungen zu erkennen. Sie erscheinen vermehrt, finden sich jedoch in keinem Kanälchen in ununterbrochener Reihe der Basalmembran aufsitzen. Die Hodenzwischenzellen und das interkanalikuläre Bindegewebe erscheint nicht vermehrt und ist ohne Schädigung. Die Gefäße zeigen reichliche Blutfüllung, ihre Wand ist unverändert. Das Nebenhodenepithel ist nicht geschädigt, die Kanälchen teils leer, teils noch gut erhaltene und gut färbbare Spermatiden enthaltend.

2. Der stärker geschädigte Hoden: Auch die Kanälchen dieses Hodens sind deutlich verkleinert. Die Spermatogenese ist völlig unterbrochen, nirgends mehr Spermatozoen oder Spermatiden. An den Spermatozyten sieht man nur selten Kernzerfall, meist nur pyknotische Kernverdichtung. Ihr Protoplasma ist stark vakuolisiert, ebenso wie das Protoplasma der Spermatogonien. Gut erhaltene Spermatogonien sind kaum noch vorhanden. Es läßt sich meist nicht mit Sicherheit entscheiden, ob es sich bei den noch vorhandenen Hodenepithelien um pyknotische Spermatozyten oder um Spermatogonien handelt, da diese durch die starke Vakuolisierung des Protoplasmas dieselbe Größe wie die Spermatozyten haben. Lumenbildung ist in den Kanälchen kaum noch vorhanden. Ist ein solches da, so ist es von fädigen, homogenen Massen ausgefüllt, in denen sich ganz vereinzelt eine Riesenzelle mit mehreren spermatidenähnlichen Kernen findet. Im Scharlachrot-Präparat nirgends Fettablagerung zu finden. Die Sertolischen Zellen, ohne erkennbare Veränderungen, sind in allen Kanälchen beträchtlich vermehrt und bilden in den meisten Kanälchen eine oder zwei der Basalmembran aufsitzende zusammenhängende Zellreihen. Die Hodenzwischenzellen sind kaum vermehrt und ebenso wie das interkanalikuläre Bindegewebe ohne erkennbare Veränderungen. Die Gefäße zeigen reiche Blutfüllung, ihre Wandung ist unverändert. Das Nebenhodenepithel ist ohne Schädigung, die Kanälchen meist leer, in einzelnen noch nekrotische Spermatiden.

Kaninchen Nr. 21. Gewicht 2750 g. Am 16. 7. 14 in Behandlung genommen, wurden täglich je 10 ccm 10%-Enzytollösung subkutan injiziert. Im ganzen bis 23. 7. 14 7 Injektionen, also 7,0 g Reinsubstanz. Am 1. 8. 14 wurde das Tier mit Chloroform getötet. Gewicht 2300 g.

Sektionsbefund: Größere Abszesse an den Injektionsstellen. Die inneren Organe, auch die Ovarien, erscheinen makroskopisch unverändert.

Mikroskopische Untersuchung:

Nieren: Vermehrte Blutfüllung, vereinzelt kleinere Blutungen in der Rindenschicht. Glomeruli und Epithel unverändert, insbesondere keinerlei Entzündungserscheinungen.

Nebennieren o. V.

Milz: Vermehrter Blutreichtum, vermehrte Pigmentablagerung. Milzknötchen und Pulpa unverändert, kein Kernzerfall.

Ovarien: Das Keimepithel ist intakt, ebenso auch keine Veränderungen an den Primordialeiern. An den weniger zahlreich vorhandenen Primärfollikeln sind am Epithel keine Veränderungen, die Eier öfter überhaupt nicht mehr zu sehen, oder nur gerade noch an den Umrissen erkennbar. Keimbläschen und Keimfleck ist nicht mehr vorhanden. Graafsche Follikel sind nur in geringer Anzahl vorhanden und lassen alle Schädigungen erkennen. Das Ei fehlt entweder ganz oder es findet sich an seiner Stelle eine homogene, gitterartige, geronnene Flüssigkeit. Keimfleck und Keimkörperchen sind nicht mehr sichtbar. Das Follikelepithel ist in einigen Follikeln unverändert, in den meisten jedoch zum größten Teil von Bindegewebszellen ersetzt, die das geschädigte Ei in sich einschließen. Öfter noch der Liquor follikuli vorhanden. Die Bindegewebszellen schließen meist noch Epithelzellen mit hyperchromatischen Kerntrümmern ein. Eben solche Zellen finden sich auch öfter noch in dem Liquor follikuli. Zahlreiche atretische Follikel sind vorhanden, ebenso wie Übergänge zu den vereinzelten, nur wenig geschädigten Graafschen Follikeln. Corpora lutea sind nicht vorhanden, jedoch sehr viele Luteinzellen, die ohne erkennbare Schädigung, den größten Teil der Ovarien einnehmen. Das Ovarialstroma ist unverändert, ebenso wie die Wandung der stark blutgefüllten Gefäße. Blutungen fehlen. In dem einen Ovarium sind die Schädigungen an den Graafschen Follikeln stärker als in dem andern.

Kaninchen Nr. 22. Gewicht 2000 g. Am 14. 7. 14 in Behandlung genommen, wurden bis 23. 7. 14 zuerst zwei subku-

tane Injektionen von je 6 ccm absoluten Alkohol, dann noch 7 Injektionen von je 10 ccm absoluten Alkohol vorgenommen. Am 1. 8. 14 wurde das Tier mit Chloroform getötet. Gewicht 1940 g. Im ganzen wurden also 82 ccm absoluter Alkohol injiziert.

Sektionsbefund: Die inneren Organe ohne makroskopische Veränderungen. Die Hoden beide beträchtlich verkleinert.

Mikroskopische Untersuchung:

Nieren: Keine vermehrte Blutfüllung, o. V.

Nebennieren o. V.

Milz: Vermehrte Blutfüllung, vermehrte Pigmentablagerung. Milzknötchen und Pulpa zellreich, kein Kernzerfall.

Hoden: Die Größe der Kanälchen ist verringert. Die Spermatogenese ist überall gestört. In keinem Kanälchen sind mehr Spermatozoen oder Spermatiden zu finden. Die Spermatozyten zeigen alle Arten von Degenerationserscheinungen, bestehend in Aufquellung, Kernzerfall, pyknotischer Kernverdichtung, starker Vakuolenbildung im Protoplasma und reichliche Ablagerung von feinsten Fettpartikelchen. Außerdem zeigen sie sehr starke Desquamationserscheinungen. Sie finden sich in sehr vielen Kanälchen zu größeren Haufen in der Kanälchenmitte zusammengeballt und nur noch wenige der Basalmembran aufsitzend. Spermatogonien scheinen kaum noch vorhanden zu sein, sie sind auch hier kaum von den pyknotischen, ebenso vakuolisierten Spermatozyten zu unterscheiden. Lumenbildung ist in den Kanälchen nur wenig ausgesprochen. Öfter finden sich Riesenzellen mit einer mehr oder weniger großen Anzahl spermatidenähnlicher Kerne und homogene Protoplasmaschollen. Die Sertolischen Zellen erscheinen in einzelnen Kanälchen vermehrt, sitzen öfter in einer zusammenhängenden Reihe der Basalmembran auf. Diese Vermehrung der Sertolischen Zellen findet sich jedoch nicht regelmäßig in den Kanälchen, die arm an spezifischen Hodenepithelien sind, sondern es finden sich

auch öfter derartige Kanälchen, in denen die Sertolizellen nicht vermehrt sind, sondern die Basalmembran völlig von Zellen entblößt ist. Die Hodenzwischenzellen und das Bindegewebe lassen keine Schädigung erkennen. Das Bindegewebe ist stark gewuchert, so daß es stellenweise die Kanälchen zusammendrückt. In dem ganzen Hoden, sowohl im interkanalikulären Gewebe, wie auch in und zwischen den Epithelzellen findet sich im Scharlachrot-Präparat reichliche Ablagerung von feinsten Fetttröpfchen. Die Gefäße sind stark blutgefüllt, ihre Wandung ist ohne Veränderung. Im Nebenhoden ist das Epithel ohne wesentliche Veränderung, die Kanälchen sind meist leer, in einzelnen eine homogene geronnene Flüssigkeit oder nekrotische Zellen, die nicht mehr zu differenzieren sind, und nekrotisches Zellmaterial.

Ratte Nr. 1. Am 12. 10. 16 in Behandlung genommen, wurden täglich je 1 ccm 5%-Enzytollösung subkutan injiziert. Bis zum 19. 10. 16 wurden 8 Injektionen gemacht, also im ganzen 0,4 g Reinsubstanz. Am 7. 11. 16 wurde das Tier mit Chloroform getötet.

Sektionsbefund: Die Leber sehr blutreich, die Milz klein. An den übrigen Organen keine makroskopischen Veränderungen, insbesondere die Hoden nicht verkleinert.

Mikroskopische Untersuchung:

Leber: Blutreich, sonst o. V.

Nieren: Sehr blutreich, stellenweise kleine Blutungen und oedematöse Durchtränkung des Gewebes mit schlechterer Kernfärbbarkeit. Nirgends Entzündungserscheinungen.

Nebennieren o. V.

Milz: Sehr blutreich, keine Pigmentablagerung, Kerne überall intakt.

Knochenmark: Sehr blutreich, sonst o. V. Kein Kernzerfall.

Hoden: Die Kanälchen erscheinen nicht verkleinert, die Spermatogenese ist nicht gestört. In den meisten Kanälchen noch Spermatozoen, die zum größten Teil noch Chromatin ent-

halten und gut färbbar sind. Spermatiden sind zahlreich vorhanden, ihre Kerne jedoch oft weniger gut färbbar. Spermatozyten sind ebenso zahlreich vorhanden, ihre Kerne erscheinen öfter gequollen, kein Kernzerfall, keine Vakuolisierung im Protoplasma. Die Zahl der Spermatogonien erscheint nicht wesentlich verringert, auch ihre Kerne sehen öfter gequollen aus. Die Sertolischen Zellen, die Hodenzwischenzellen und das interkanalikuläre Bindegewebe sind unverändert und nicht vermehrt. Nirgends sind Riesenzellen zu sehen. Die Hoden sind hyperämisch, die Gefäßwände sind unverändert. In den Nebenhoden ist das Epithel ohne Schädigung, in den Kanälchen finden sich große Mengen gut erhaltener Spermatozoen.

Ratte Nr. 2. Am 12. 10. 16 in Behandlung genommen, wurden bis 15. 10. 16 täglich 1 ccm 5%-Enzytollösung subkutan injiziert. Vom 15. 10. 16 bis 19. 10. 16 je 1 ccm 10%-Enzytollösung, im ganzen 8 Injektionen mit 0,65 g Reinsubstanz. Am 7. 11. 16 wurde das Tier mit Chloroform getötet.

Sektionsbefund: An den inneren Organen keine makroskopischen Veränderungen. Die Hoden erscheinen nicht verkleinert.

Mikroskopische Untersuchung:

Leber: Sehr blutreich, sonst o. V.

Nieren: Sehr blutreich, stellenweise kleine Blutungen in Rinden- und Marksubstanz, stellenweise Oedem und schlechtere Kernfärbbarkeit. nirgends Entzündungserscheinungen.

Nebennieren o. V.

Milz: Äußerst blutreich, keine vermehrte Pigmentablagerung, nirgends Kernzerfall.

Knochenmark: Blutreich, sonst o. V. Kein Kernzerfall.

Haut (nach dem Tode entnommen): Das Präparat zeigt ein Hautgeschwür, das teilweise noch mit Schorf bedeckt ist. An den Stellen, an denen der Schorf sitzt, findet sich eine demarkierende Entzündung, die sich auch noch stellenweise an den

bereits von Schorf entblößten Stellen in geringerem Grade findet. Das Bindegewebe zeigt hyaline Umwandlung. Am Rande des Geschwüres ist das Epithel, wohl regeneratorisch, verdickt. Es fehlen auch hier noch die Haare und die drüsigen Gebilde der Haut. Es finden sich sehr viele, wohl neu entstandene Capillargefäße, deren Wand unverändert ist. Außerdem finden sich größere ältere Gefäße, deren Wand so stark verdickt ist, daß sie kaum noch ein Lumen besitzen, Der Grund des Geschwüres selbst ist von hyalin umgewandeltem Bindegewebe gebildet, das noch reichlich von Leukozyten durchsetzt ist.

Ratte Nr. 3. Am 13. 10. 16 in Behandlung genommen wurden täglich 1 ccm 5%-Enzytollösung subkutan injiziert. Kurz nach der am 18. 10. 16 vorgenommenen Injektion starb das Tier. Ohne diese Injektion waren 0,25 g Reinsubstanz injiziert worden.

Sektionsbefund: Die inneren Organe stark blutgefüllt, sonst ohne makroskopische Veränderungen.

Mikroskopische Untersuchung:

Leber, Nieren und Nebennieren blutreich, sonst ohne Schädigung, ebenso die Uterusschleimhaut.

Milz: Stärkerer Blutreichtum, Pulpa- und Milzfollikelzellkerne ohne Schädigung.

Knochenmark o. V., kein Kernzerfall.

Ovarien: Am Keimepithel, den Primordialeiern und den Primärfollikeln sind keine erkennbaren Schädigungen. In zahlreichen Graafschen Follikeln sind die Eier degeneriert und erscheinen gequollen, Keimbläschen und Keimfleck sind nicht mehr erkennbar. Ebenso erscheinen die Zellkerne des Follikelepithels gequollen, in den inneren Zellagen sind sehr viele von ihnen im Zerfall. Im Epithel zerstreut und auch im Liquor follikuli finden sich zahlreiche hyperchromatische Kerntrümmer und desquamierte Epithelzellen mit Kerntrümmern beladen. Das Stroma ist nicht beschädigt, das Ovarium selbst hyperämisch,

die Gefäßwände ohne Veränderung. In den zahlreichen Corpora lutea findet sich oedematöse Durchtränkung des Gewebes.

Ratte Nr. 4. Am 17. 10. 16 wurden 4 ccm 10%-Enzytollösung subkutan an verschiedenen Stellen injiziert. Nach 20 Minuten Exitus.

Sektionsbefund: Die Herzvorkammern noch schlagend, die Herzkammern selbst schlaff. Außer starker Blutfüllung der Leber keine makroskopischen Veränderungen an den inneren Organen.

Mikroskopische Untersuchung:

Leber: Blutreich, sonst o. V.

Nieren: Sehr blutreich, in Rinden und Marksubstanz öfter kleine Blutungen. Das Epithel unverändert.

Nebennieren: o. V.

Lymphdrüsen: Blutreich, sonst o. V.

Milz: Äußerst blutreich, kein vermehrter Pigmentreichtum, Milzfollikel und Pulpa intakt, kein Kernzerfall.

Knochenmark: Sehr blutreich, sonst o. V., kein Kernzerfall.

Ovarien: Keimepithel, Primordialeier und Primärfollikel überall intakt. Die Eier sehr gut erhalten, Keimbläschen und Keimfleck gut sichtbar. In einigen Graaf'schen Follikeln findet sich auch hier in der innersten Schicht des Follikelepithels Kernzerfall. Im Follikelepithel selbst viele Mitosen sichtbar. Die Ovarien sind hyperämisch, die Gefäßwände ohne erkennbare Veränderungen. In der Nähe der Gefäße öfter kleinere Blutungen ins Ovarialgewebe.

Ratte Nr. 5. Am 17. 10. 16 wurden 3 ccm 10%-Enzytollösung subkutan an verschiedenen Stellen injiziert. $1^1/_2$ Stunden nach der Injektion Exitus.

Sektionsbefund: Blutung aus der Vagina. Im rechten Uterushorn Blutgerinsel, im linken übelriechendes nekrotisches

Gewebe (Embryonenreste). Die übrigen inneren Organe ohne makroskopische Veränderungen.

Mikroskopische Untersuchung:

Leber: Blutreich, stellenweise kleine Blutungen.

Nieren: Sehr blutreich, in der Rinden- und Marksubstanz stellenweise kleine Blutungen und ödematöse Durchtränkung des Gewebes.

Nebennieren: Sehr blutreich, sonst o. V.

Uterus: Starke Endometritis, die Schleimhaut aufgelockert, stellenweise Blutungen. Uterusinhalt: Sehr blutreiche und stark mit Leukozyten durchsetzte Plazentarreste im einen Uterushorn, im anderen völlig nekrotische Plazentarreste.

Milz: Sehr blutreich, kein Pigment, kein Kernzerfall.

Knochenmark: Sehr blutreich, sonst o. V., kein Kernzerfall.

Ovarien: Keimepithel, Primordialeier, Primärfollikel und Graafsche Follikel ohne Schädigung. Die Eier überall gut erhalten. In keinem Graafschen Follikel im Epithel Kernzerfall. Die Ovarien hyperämisch.

Ratte Nr. 6. Am 17. 10. 16 wurden 2 ccm 10%-Enzytollösung subkutan am rechten und linken Hinterschenkel injiziert. $5\frac{1}{2}$ Stunden nach der Injektion wurde das Tier mit Chloroform getötet.

Sektionsbefund: Alle inneren Organe makroskopisch ohne Veränderungen.

Mikroskopische Untersuchung:

Leber: Sehr blutreich, vereinzelt kleine Blutungen.

Nieren: Sehr blutreich, in der Rinde öfter kleine Blutungen. Epithelien intakt.

Nebennieren: Sehr blutreich, kleine Blutungen in der Marksubstanz und in der Zona reticularis der Rindensubstanz.

Milz: Äußerst starker Blutreichtum, an den Pulpa- und Milzfollikelzellkernen keine Zerfallserscheinungen. Keine Pigmentablagerung.

Knochenmark: Sehr blutreich, sonst o.V., kein Kernzerfall.

Uterus: Gefäße sehr stark blutgefüllt. Blutungen in die Uterusmuskulatur, Epithel nicht verändert.

Ovarium: Keimepithel, Primordialeier und Primärfollikel sind ohne Veränderungen. In den Graafschen Follikeln vereinzelt Kernzerfall in dem Follikelepithel, an den Eiern keine erkennbaren Schädigungen. Die Ovarien sind hyperämisch, die Gefäßwandungen sind unverändert. In den zahlreich vorhandenen Corpora lutea starke Hyperämie.

Ratte Nr. 7. Am 24. 10. 16 wurden 1,5 ccm 10%-Enzytollösung subkutan injiziert. Am 25. und 26. 10. nochmals je 1 ccm 10%-Lösung. Das Tier hatte also im ganzen 0,35 g Reinsubstanz erhalten. Am 7. 11. 16 wurde es mit Chloroform getötet.

Sektionsbefund: Alle inneren Organe ohne makroskopische Veränderungen, insbesondere die Hoden nicht merklich verkleinert.

Mikroskopische Untersuchung:

Leber: Sehr blutreich, das Lebergewebe mit älteren Blutungen durchsetzt.

Nieren: Sehr blutreich, öfter ältere Blutungen zwischen dem Nierengewebe. Nirgends Entzündungserscheinungen.

Nebennieren: Ältere Blutungen in der Marksubstanz Mark und Rinde stellenweise oedematös durchtränkt, die Zellkerne dann schlechter färbbar.

Milz: Blutreich, wenig Pigment, kein Kernzerfall.

Knochenmark: Sehr viele Lymphozyten, weniger neutrophile und eosinophile Zellformen, kein Kernzerfall.

Hoden: Die Kanälchen sind nicht verkleinert, die Spermatogenese ist nicht wesentlich gestört. Spermatozoen sind in fast allen Kanälchen vorhanden, sie enthalten jedoch zum weitaus größten Teil kein Chromatin mehr. Spermatiden sind zahlreich vorhanden, zum größten Teil nekrotisch. Die Spermatozyten

erscheinen gequollen, nur selten findet sich pyknotische Kernverdichtung oder Kernzerfall. Keine Vakuolenbildung im Protoplasma. Die Zahl der Spermatogonien ist in zahlreichen Kanälchen verringert, in einer nicht kleinen Anzahl fehlen sie überhaupt vollständig. Schädigungen sind an ihnen nicht zu erkennen. In den Scharlachrot-Präparaten sieht man vermehrte Ablagerung von Fettröpfchen in der Schicht der Spermatozoenköpfe und Spermatiden. Die Sertolischen Zellen, Hodenzwischenzellen und das Bindegewebe sind ohne erkennbare Schädigungen und nicht vermehrt. Die Hoden sind im Zustande der Hyperämie, die Gefäßwände sind unverändert. Im Nebenhoden finden sich große Mengen farbloser Spermatozoen, das Nebenhodenepithel ist nicht geschädigt.

Ratte Nr. 8. Am 17., 18. und 19. 10. 16 wurden je 1 ccm 2%-Enzytollösung subkutan injiziert. Im ganzen waren demnach 0,06 g Reinsubstanz injiziert worden. Am 7. 11. 16 wurde das Tier mit Chloroform getötet.

Sektionsbefund: An den inneren Organen makroskopisch, keine Veränderungen.

Mikroskopische Untersuchung:

Leber und Nieren o. V., die Nebennieren sind sehr blutreich, sonst auch ohne Veränderungen.

Milz: Sehr blutreich, kein Kernzerfall.

Knochenmark o. V., blutreich, kein Kernzerfall.

Uterus: Epithel unverändert.

Ovarien: Keimepithel und Primordialeier sind intakt. In den Primärfollikeln und den Graaf'schen Follikeln sind an den Eiern Keimbläschen und Keimfleck nicht erkennbar. In den Graafschen Follikeln findet sich in den inneren Schichten des Follikelepithels Kernzerfall und Aufquellung der Kerne. Zahlreiche atretische Follikel, teilweise noch Flüssigkeit und nekrotische Zellen in sich einschließend. Die Ovarien sind hyperämisch, die Gefäßwände sind unverändert. Ebenso sind

das Ovarialstroma und die hyperämischen Corpoca lutea ohne Schädigung.

Ratte Nr. 9. Wie bei Kaninchen Nr. 8 am 17., 18. und 19. 10. 16 je 1 ccm 2%-Enzytollösung subkutan injiziert. Im ganzen also 0,06 g Reinsubstanz. Am 18. 11. 16 wurde das Tier mit Chloroform getötet.

Sektionsbefund: An den inneren Organen keine makroskopischen Veränderungen.

Mikroskopische Untersuchung:

Leber: Blutreich, sonst o. V.

Nieren: Sehr blutreich, in der Rindensubstanz an vielen Stellen oedematöse Durchtränkung des Gewebes mit schlechterer Kernfärbbarkeit. Stellenweise ältere Blutungen, nirgends Entzündungserscheinungen.

Nebennieren: Blutreich, sonst o. V.

Milz: Blutreich, mäßiger Pigmentreichtum, sonst o. V.

Knochenmark: Blutreich, o. V.

Uterus: Schleimhaut unverändert.

Ovarien: Völlig atrophisch. Das Keimepithel ist intakt, jedoch sind nirgends mehr Primordialeier, Primärfollikel oder ausgebildete Graafsche Follikel sichtbar. Es sind nur noch Überreste von Graafschen Follikeln vorhanden, bestehend aus einer homogenen geronnenen Flüssigkeit und meist nekrotischen Zellresten, eingeschlossen von Bindegewebe. Sehr viele völlig atretische Follikel. Das Ovarialstroma ist oedematös durchtränkt, die Kerne sind größtenteils nur schlecht färbbar. An den Corpora lutea sind die spezifischen Zellen nicht mehr deutlich zu erkennen, da ihre Kerne auffallend blaß sind. Nur hier und dort ist ihr Chromatingehalt noch leidlich erhalten; im Gegensatz dazu sind die Bindegewebszellen noch gut erhalten und treten in den Vordergrund. Die Corpora lutea erscheinen aufgehellt. Gefäße sind in ihnen nicht mehr zu sehen.

Ratte Nr. 10. Dieselben Injektionen wie bei Ratte 8 und 9, also auch 0,06g Reinsubstanz. Auch dieses Tier wurde am 7. 11. 16 mit Chloroform getötet.

Sektionsbefund: An den inneren Organen keine makroskopischen Veränderungen.

Mikroskopische Untersuchung:

Nieren: Blutreich, stellenweise Oedem und schlechtere Kernfärbbarkeit, keine Entzündungserscheinungen.

Nebennieren und Leber o. V.

Milz: Blutreich, vermehrter Pigmentgehalt, zahlreiche große protoplasmareiche Zellen, mit Pigment beladen. Vereinzelt in der Milzpulpa Kernzerfall oder pyknotische Verdichtung zu sehen.

Knochenmark o. V., kein Kernzerfall.

Ovarien: Keimepithel intakt. Keine Primordialeier. In den mäßig zahlreich vorhandenen Primärfollikeln und Graafschen Follikeln sind die Eier degeneriert. Sie bestehen aus einer gekörnten Masse, Keimbläschen und Keimfleck ist nicht mehr sichtbar. Im Follikelepithel sieht man öfter Kernzerfall und Aufquellung der Kerne. Zahlreiche atretische Follikel, teilweise noch mit Flüssigkeitsresten. Zahlreiche Corpora lutea, die alle völlig aufgehellt erscheinen. Ihre spezifischen Zellen sind höchstens noch in der Peripherie gut erhalten. Im übrigen treten die Bindegewebszellen in den Vordergrund, wohl infolge der meist mangelhaften Färbbarkeit der spezifischen Zellen. Die Corpora lutea sind zum Teil gefäßarm, im Gegensatz zu den normalen Präparaten mit vielen Gefäßen und starker Hyperämie Die ganzen Ovarien sind stark hyperämisch, die Gefäßwände sind unverändert. Blutungen fehlen. In der Peripherie der Corpora lutea, wo sich noch gut erhaltene spezifische Zellen finden, besteht noch Hyperämie. In der Mitte, an den aufgehellten Stellen sind nur noch an den leichter geschädigten Corpora lutea Gefäße, in den stärker geschädigten sind die Gefäße obliteriert.

Ratte Nr. 11. Dieselben Injektionen wie bei den Ratten Nr. 8, 9 und 10, also 0,06 g Reinsubstanz subkutan. Am 23. 11. 16 wurde das Tier mit Chloroform getötet.

Sektionsbefund: An den inneren Organen keine makroskopischen Veränderungen.

Mikroskopische Untersuchung:

Leber, Nieren, Nebennieren und Milz sind sehr blutreich, sonst o. V. Auch das Knochenmark ist blutreich, sonst ohne Veränderungen, kein Kernzerfall.

Ovarien: In dem einen Ovarium findet sich ein Abszeß. Es soll daher nicht näher beschrieben werden.

In dem anderen Ovarium ist das Keimepithel intakt. Primordialeier fehlen, Primärfollikel sind nur selten, meist atretisch, nur vereinzelte enthalten noch ein nekrotisches Ei. Keine ausgebildeten Graafschen Follikel mehr, nur noch atretische Follikel. Sehr stark Hyperämie, die Gefäßwände erscheinen zum Teil verdickt, besonders die der kleineren Gefäße. Die Corpora lutea sind teils völlig aufgehellt und gefäßlos, teils sind noch obliterierte Gefäße zu sehen. In einigen anderen Corpora lutea finden sich in der Peripherie noch gut färbbare spezifische Zellen. In dieser Zone finden sich dann noch gut erhaltene, stark blutgefüllte Gefäße.

Ratte Nr. 12. Vom 24. bis 29. 10. 16 wurden täglich je 1 ccm 2%-Enzytzllösung intraperitoneal injiziert. Im ganzen 6 Injektionen, also 0,12 g Reinsubstanz. Am 18. 11. 16 wurde das Tier mit Chloroform getötet.

Sektionsbefund: An den inneren Organen keine makroskopischen Veränderungen.

Mikroskopische Untersuchung:

Leber und Nieren blutreich sonst o. V.

Nebennieren: Sehr blutreich, in der Marksubstanz ältere Blutungen.

Milz: Blutreich, vermehrter Pigmentreichtum, kein Kernzerfall.

Knochenmark: Sehr zellarm, sonst ohne Veränderungen.

Ovarien: Das Keimepithel ist intakt. Keine unbeschädigten Primordialeier, Primärfollikel und Graafsche Follikel mehr. In den nur in geringer Zahl im einen Ovarium noch vorhandenen Primordialeiern und Primärfollikeln sind die Eier degeneriert. Sie bestehen aus einer gekörnten Masse, in der weder Keimfleck noch Keimbläschen mehr erkennbar ist. Die meisten Graafschen Follikel bestehen nur noch aus Liquor follikuli, der von Bindegewebszellen eingeschlossen ist. In den Follikeln, in denen noch Epithel vorhanden ist, erscheint dieses gequollen, teilweise schlecht färbbar. Im Liquor follikuli sieht man öfter nekrotische Zellen oder Zelltrümmer. Zahlreiche atretische Follikel. Das Ovarialstroma ist unverändert. In den Corpora lutea sind die spezifischen Zellen zum größten Teil durch Bindegewebszellen ersetzt. Die Corpora lutea sind teilweise noch hyperämisch, trotzdem die spezifischen Zellen schon stark zurücktreten, also die Corpora lutea bereits aufgehellt sind. Die Ovarien sind hyperämisch, die Gefäßwände sind unverändert, keine Blutungen.

Ratte Nr. 13. Vom 24. 10. 16 bis 27. 10. 16 wurden je 1 ccm 2%-Enzytollösung intraperitoneal injiziert, im ganzen 4 Injektionen mit 0,08 g Reinsubstanz. Am 28. 10. wurden 1 ccm 4%-Enzytollösung intraperitoneal injiziert, $^1/_4$ Stunde später Exitus.

Sektionsbefund: Das rechte Uterushorn ist stark aufgetrieben von fast Taubeneigröße. In ihm nekrotische gelbliche Massen, aus denen zwei kleine Embryonen sich herausschälen lassen. Die Milz ist etwas vergrößert, die übrigen Organe ohne makroskopischen Befund.

Mikroskopische Untersuchung:

Leber, Nieren, Nebennieren, Milz sehr blutreich sonst o. V.

Knochenmark: Zellarm, blutreich, kein Kernzerfall.

Uterusinhalt: Völlig nekrotisches Gewebe, an dem keine Einzelheiten erkennbar sind.

Ovarien: Keimepithel intakt. Sehr wenig Primordialeier und Primärfollikel. In diesen die Eier zum weitaus größten Teil degeneriert. Sie bestehen aus einer homogenen geschrumpften Masse, in der weder Keimbläschen noch Keimfleck mehr sichtbar ist. Auch die Eier in den Graafschen Follikeln zeigen, soweit sie überhaupt noch vorhanden sind, dieselben Degenerationserscheinungen. In den Graafschen Follikeln erscheint das Follikelepithel gequollen, in ihm sind öfter hyperchromatische Kerntrümmer zerstreut. In zahlreichen Graafschen Follikeln finden sich in den innersten Lagen des Follikelepithels Kernzerfall, ebenso Kerntrümmer in dem Liquor follikuli. Zahlreiche atretische Follikel. Das Ovarialstroma läßt keine Schädigung erkennen. In den zahlreich vorhandenen Corpora lutea finden sich zwischen den spezifischen Zellen zahlreiche Bindegewebszellen. Die Gefäße in dem Corpora lutea sind gut erhalten und hyperämisch. Es finden sich öfter ältere kleinere Blutungen. Die eigentlichen Ovarialgefäße zeigen kaum vermehrte Blutfüllung, ihre Wandung ist unverändert.

Ratte Nr. 14. Am 28. 10. 16 wurde 1 ccm 4 %-Enzytollösung intraperitoneal injiziert. Nach $^1/_4$ Stunde Exitus.

Sektionsbefund: Stärkere Blutfüllung der Organe und Gefäße, besonders der Uterusgefäße. Die inneren Organe im übrigen ohne makroskopische Veränderungen.

Mikroskopische Untersuchung:

Milz: Blutreich, sonst o. V.

Knochenmark: Ebenso.

Ovarien: Gefäße stark blutgefüllt, sonst normale Verhältnisse.

Ratte Nr. 15. Am 28. 10. 16 wurde 1 ccm 2 %-Enzytollösung intraperitoneal injiziert. Am 23. 11. 16 wurde das Tier mit Chloroform getötet. 0,02 g Reinsubstanz.

Sektionsbefund: An den inneren Organen keine makroskopischen Veränderungen.

Mikroskopische Untersuchung:

Leber, Nebennieren, Milz blutreich, sonst ohne Veränderungen.

Knochenmark: Zellarm, wenig Lymphozyten, reichliche neutrophile und eosinophile Zellformen, kein Kernzerfall.

Nieren: Blutreich, in der Rinde stellenweise oedematöse Durchtränkung des Gewebes mit schlechterer Kernfärbbarkeit, nirgends Entzündungserscheinungen.

Hoden: Die Spermatogenese ist nicht gestört, die Spermatozyten oft gequollen aussehend, im übrigen normaler Befund.

Ratte Nr. 16. Am 25. und 27. 10. 16 wurden je 1 ccm 10%-Enzytollössung subkutan injiziert, also 0,2 g Reinsubstanz. Am 23. 11. 16 wurde das Tier mit Chloroform getötet.

Sektionsbefund: An den inneren Organen keine makroskopischen Veränderungen.

Mikroskopische Untersuchung:

Leber und Milz blutreich, sonst o. V.

Knochenmark o. V.

Nieren: Sehr blutreich, in der Rinde an einzelnen Stellen oedematöse Durchtränkung des Gewebes und schlechtere Kernfärbbarkeit, keine Entzündungserscheinungen.

Nebennieren: Blutreich, in der Marksubstanz Blutungen.

Haut (nach dem Tode entnommen): Das Präparat zeigt einen Epitheldefekt der Haut; Haare und drüsige Gebilde fehlen, das Bindegewebe zeigt hyaline Umwandlung. Keine Entzündungserscheinungen mehr. Sehr viele Kapillargefäße, die stark blutgefüllt sind. Am Rande des Epitheldefektes findet sich Bindegewebswucherung. An dem anderen Geschwürsrande hat sich das Epithel bereits wieder regeneriert, Gefäße sind an dieser Stelle bedeutend weniger zahlreich.

Hoden: Die Spermatogenese ist nicht gestört. Spermatozyten öfter gequollen aussehend. Die Hoden stark hyperämisch,

die Gefäßwände unverändert. Im Nebenhoden massenhaft Spermatozoen.

Ratte Nr. 17. Am 28. 10. 16 wurde 1 ccm 10%-Enzytollösung subkutan injiziert, also 0,1 g Reinsubstanz. Am 23. 11. 16 wurde das Tier mit Chloroform getötet.

Sektionsbefund: An den inneren Organen keine makroskopischen Veränderungen.

Mikroskopische Untersuchung:

Leber und Milz sehr blutreich, sonst o. V.

Knochenmark: Blutreich, sonst o. V.

Nieren: Äußerst blutreich, in der Rinde öfter kleinere, ältere Blutungen, keine Entzündungserscheinungen.

Nebennieren: Sehr blutreich, in der Marksubstanz ältere Blutungen.

Hoden: Die Spermatogenese ist nicht gestört. Völlig normale Verhältnisse.

Ratte Nr. 18. Am 12. 10. 16 bis 19. 10. 16 wurden täglich je 1 ccm 50%-Alkohol subkutan injiziert, im ganzen 8 ccm 50%-Alkohol. Am 7. 11. 16 wurde das Tier mit Chloroform getötet.

Sektionsbefund: An den inneren Organen keine makroskopischen Veränderungen, insbesondere die Hoden nicht verkleinert.

Mikroskopische Untersuchung:

Leber o. V.

Niere: Blutreich, sonst o. V.

Nebenniere o. V.

Milz: Sehr blutreich, reichliche Pigmentablagerung, nirgends Kernzerfall.

Knochenmark o. V., kein Kernzerfall.

Haut (nach dem Tode entnommen): Es besteht ein Hautgeschwür, gegen dessen Rand hin Haare und drüsige Gebilde

nicht mehr vorhanden sind. Das Epithel ist am Geschwürsrand, offenbar regeneratorisch, stark verdickt. Ebenso ist hier das Bindegewebe narbig verdickt und gegen das Geschwür zu zellig infiltriert. Das Ulkus selbst ist zum Teil noch von einem Schorf bedeckt, der aber durch eine demarkierende Entzündung größtenteils bereits abgestoßen ist. Der Geschwürsgrund wird an diesen Stellen von Leukozyten gebildet. Sehr zahlreiche, gut erhaltene Capillargefäße. Ältere Gefäße zeigen eine Verdickung der Wand, so daß kaum noch ein Lumen vorhanden ist.

Hoden: Die Kanälchen sind nicht verkleinert, die Spermatogenese ist nicht gestört. Die Spermatozoen sind größtenteils gut färbbar, die Spermatiden und Spermatozyten sehen oft nur gequollen aus. Kernzerfall ist nirgends zu sehen. Die Spermatogonien sind ohne erkennbare Veränderungen, ebenso die Sertolischen Zellen, die Hodenzwischenzellen und das Bindegewebe. Keine Vermehrung dieser Zellarten, keine Riesenzellbildung. Die Hoden sind hyperämisch, die Gefäßwände sind unverändert. Im Nebenhoden, dessen Epithel nicht geschädigt ist, finden sich massenhaft gut erhaltene Spermatozoen.

Ratte Nr. 19. Am 12., 13. und 14. 10. 16 wurden je 1 ccm 50%-Alkohol subkutan injiziert, vom 15. bis 19. 10. 16 täglich je 1 ccm absoluter Alkohol. Im ganzen 3 ccm 50%-Alkohol und 5 ccm absoluter Alkohol. Am 7. 11. 16 wurde das Tier mit Chloroform getötet.

Sektionsbefund: An den inneren Organen keine makroskopischen Veränderungen, insbesondere die Hoden nicht verkleinert.

Mikroskopische Untersuchung:

Leber, Nieren, Nebennieren, Milz und Knochenmark blutreich, keine Kernschädigungen, keine Entzündungserscheinungen.

Hoden und Nebenhoden wie bei Ratte Nr. 18.

Ratte Nr. 20. Vom 13. 10 bis 19. 10. 16 wurden täglich je 1 ccm 50%-Alkohol snbkutan injiziert. Im ganzen 7 ccm 50%-Alkohol. Am 7. 11. 16 wurde das Tier mit Chloroform getötet.

Sektionsbefund: An den inneren Organen keine makroskopischen Veränderungen.

Mikroskopische Untersuchung:

Leber, Nieren, Nebennieren, Milz und Knochenmark sind blutreich, sonst ohne Veränderungen. Im Uterus keine Schädigung des Epithels.

Ovarien: Keimepithel, Primordialeier und Primärfollikel ohne Schädigungen. In den Graafschen Follikeln ganz vereinzelt Kernzerfall in dem Follikelepithel, das im übrigen gut erhalten ist. Auch an den Eiern sind keine erkennbaren Schädigungen. Die Ovarien sind nicht hyperämisch. Die Gefäßwände unbeschädigt. In den Copora lutea stellenweis kleine Blutungen.

Ratte Nr. 21. Am 24. 10. 16 wurden 1,5 ccm absoluter Alkohol subkutan injiziert. 1 Stunde nach der Injektion war das Tier bereits bewußtlos und atmete nur oberflächlich. $4^1/_2$ Stunden nach der Injektion Exitus.

Sektionsbefund: An den inneren Organen keine makroskopischen Veränderungen.

Mikroskopische Untersuchung:

Leber und Nieren blutreich, sonst o. V.

Nebennieren: Sehr blutreich, Blutungen in der Marksubstanz, sonst o. V.

Milz: Sehr blutreich, vermehrter Pigmentgehalt, nirgends Kernzerfall.

Knochenmark: Arm an neutrophilen und eosinophilen Zellformen, kein Kernzerfall.

Hoden: Spermatogenese in vollem Gange, die Hodenepithelien unverändert. Die Hoden hyperämisch. Im Nebenhoden massenhaft gut färbbare Spermatozoen.

Ratte Nr. 22. Am 25. und 27. 10. 16 wurden je 1 ccm absoluter Alkohol subkutan injiziert. Am 7. 11. 16 wurde das Tier mit Chloroform getötet.

Sektionsbefund: An den inneren Organen keine makroskopischen Veränderungen, insbesondere die Hoden nicht verkleinert.

Mikroskopische Untersuchung:

Leber o.V.

Nieren: Blutreich, in der Rindensubstanz öfter ältere Blutungen, keine Entzündungserscheinungen.

Nebennieren: In der Marksubstanz ältere Blutungen.

Milz: Sehr blutreich, vermehrte Pigmentablagerung, kein Kernzerfall.

Knochenmark o.V.

Hoden: Normale Verhältnisse. Im Nebenhoden massenhaft Spermatozoen darunter vereinzelt desquamierte Hodenepithelien.

Zum Schlusse dieser Arbeit möchte ich es nicht versäumen, Herrn Prof. Dr. Werner für die Anregung zu dieser Arbeit und das rege Interesse, das er ihr entgegengebracht hat, meinen herzlichsten Dank auszusprechen, ebenso wie Herrn Dr. Teutschländer für die freundliche Kontrolle der histologischen Präparate und Herrn Prof. Wilms für die freundliche Übernahme des Referates.

Literaturverzeichnis.

1. Ellinger, Über die Verteilung injizierten Cholins im Tierkörper. Münch. med. Wochenschr. 1914, Nr. 49.
2. Exner und Sywek, Wirkung von röntgenbestrahltem Cholin. Gesellsch. der Ärzte Wiens. 23. Juni 1905, Wiener klin. Wochenschr. 1905, S. 708.
3. Exner und Sywek, Weitere Erfahrungen über die Wirksamkeit des Cholins. Deutsche Zeitschr. f. Chirurgie 1905, Bd. 78, S. 521.
4. Exner und Zdarek, Zur Kenntnis der biologischen Wirksamkeit des Cholins. Wiener klin. Wochenschr. 1905, 4.
5. Halberstaedter und Rütten, Untersuchungen über die biologischen Wirkungen des Enzytols. Strahlentherapie, Bd. 5, H. 2.
6. v. Hippel und Pagenstecher, Über den Einfluß des Cholins und der X-Strahlen auf den Ablauf der Gravidität. Münch. med. Wochenschr. 1907, Nr. 23.
7. Hoffmann, Versuche mit Cholin. Wiener klin. Wochenschr. 1905, Nr. 36.
8. Hoffmann und Schulz, Zur Wirkungsweise des röntgenbestrahlten Lezithins auf den tierischen Organismus. Wiener klin. Wochenschr. 1905, Nr. 5.
9. Neumann und Fellner, Über den Einfluß des Cholins und der Röntgenstrahlen auf den Ablauf der Gravidität. Münch. med. Wochenschr. 1907, H. 23.
10. Ritter und Allmann, Experimentelle Beiträge zur Cholinwirkung. Strahlentherapie 1914, Bd. 4.
11. Schlachta, Zur chemischen Imitation der biologischen Strahlenwirkung. Münch. med. Wochenschr. 1905 Nr. 19.

12. Schlachta, Zur Theorie der biologischen Srahlenwirkung. Münch. med. Wochenschr. 1905, Nr. 26.
13. Sommer, Über Ovarialveränderungen bei Mäusen und Kaninchen nach Cholininjektionen. Strahlentherapie 1912, Bd. 3.
14. Szécsi, Über die Wirkung von Cholinsalzen auf das Blut und die Beeinflussung von Mäusetumoren durch kolloidale Metalle. Med. Klinik 1912, Nr. 28.
15. Werner, Experimentelle Untersuchungen über die Wirkung Radiumstrahlen auf tierische Gewebe und die Rolle des Lezithins bei derselben. Zentr. Bl. f. Chirurgie 1904, Nr. 43.
16. Werner, Zur Kenntnis und Verwertung der Rolle des Lezithins bei der biologischen Wirkung der Radium- und Röntgenstrahlung. Deutsche med. Wochenschr. 1905, Nr. 2.
17. Werner, Zur chem. Imitation der biologischen Strahlenwirkung. Münch. med. Wochenschr. 1905, Nr. 15.
18. Werner und Lichtenberg, Über die Wirkung von Cholininjektionen auf die Leukozytenzahl des Kaninchenblutes Deutsche med. Wochenschr. 1906, Nr. 1.
19. Werner, Erworbene Photoaktivität der Gewebe als Faktor der biologischen Strahlenwirkung und ihre Imitation. Münch. med. Wochenschr. 1906.
20. Werner und Szécsi, Experimentelle Beiträge zur Chemotherapie der malignen Geschwülste. Zeitschr. f. Chemotherapie und verwandte Gebiete. Originale 1. Band.
21. Werner, Zur biologischen Wirkung der Radiumstrahlen. Münch. med. Wochenschr. 1910, Nr. 37.
22. Werner, Über die chemische Imitation der Strahlenwirkung und ihre Verwertbarkeit zur Unterstützung der Radiotherapie. Strahlentherapie, Bd. 1, H. 4.
23. Werner, Über die chemische Imitation der Strahlenwirkung und Chemotherapie des Krebses. Med. Klin. 1912, Nr. 28.

Lebenslauf.

Ich, Johann Dorn, bin geboren am 29. Juni 1892 zu Mainz als Sohn des Privatmanns Johann Dorn und seiner Ehefrau Katharina, geborene Hörr. Ich besuchte zunächst zwei Jahre die Volksschule und dann ein Jahr die Vorschule des Gymnasiums zu Mainz. Im Gymnasium verblieb ich bis zur Quarta und trat dann in das Realgymnasium zu Mainz über, wo ich Ostern 1910 die Reifeprüfung bestand. Danach begann ich im S.-S. 1910 an der Universität zu Freiburg i. Br. meine medizinischen Studien, die ich im W.-S. 1910/11 in Heidelberg fortsetzte. Dort legte ich Anfang des W.-S. 1912/13 die medizinische Vorprüfung ab. Auch meine weitere Studienzeit verbrachte ich an der Universität zu Heidelberg, wo ich am Ende des 10. Semesters (März 1915) das medizinische Kriegsexamen bestand. Am 25. März 1915 erhielt ich meine Approbation als Arzt und war sodann ein Vierteljahr auf der Station für Ohren-, Nasen- und Halskranke des Festungslazaretts Mainz als assist. Arzt tätig, anschließend daran in derselben Eigenschaft noch ein halbes Jahr auf der Äußeren Station. Seit Mitte Januar 1916 ist mir die Äußere Station des Festungslazaretts I in Mainz als ordinierender Arzt und außerdem die Leitung eines Vereinslazaretts übertragen.